

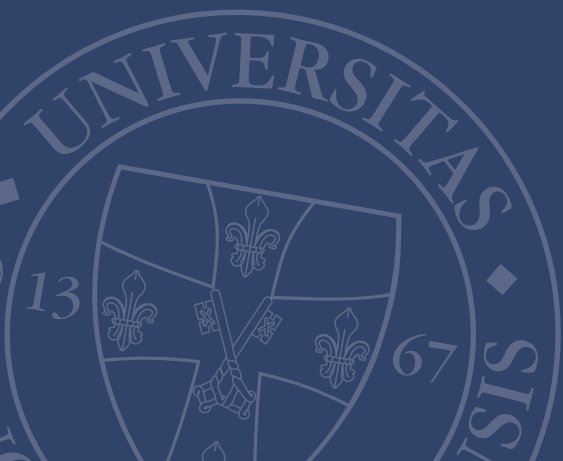


PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

www.aok.pte.hu

NSAID gastroenteropathia

Dr. Szabó Imre, Ph.D. Med . Habil.
PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika
Gasztroenterológiai Tanszék



Téma fontossága:

A NSAID-okat széles körben alkalmazzák fájdalomcsillapításra és gyulladásgátlásra.

- Világszerte kb. 300 millió ember szedi NSAID-okat naponta.
- 500 millió NSAID felírás történik évente.
- A 65 év feletti populáció 10-20%-a szed vagy szedett már NSAID-ot.

Vázlat:

- Gastro-duodenopathia
- Enteropathia
- Tct aggregáció-gátló kezelés melletti protectio

Guidelines:

- **Gasztroent-Reumat konszenzus: Gastroparotectio MGT 2020.**
- **Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. ACG 2009**
- **Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. ACG 2016**
- **ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. ACG 2010**
- **AGA Releases Best Practice Advice on Long-Term PPI Use. 2017**

Klasszikus NSAID terápia szövődményei

Érintett szervek	Tünetek, következmények
Központi idegrendszer	cefalgia, vertigo, aseptikus meningitis
Légzőrendszer / Tüdő	asthma bronchiale, alveolitis, tüdőoedema
Vizeletkiválasztó rendszer / vese	interstitialis nephritis, veseelégtelenség acut/chr
Kardiovascualris	Myocardiális Infarctus, szívelégtelenség, hypertensio, thrombembóliák
Vérképzőrendszer	aplasticus anaemia, neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia, haemolyticus anaemia
Bőr	urticaria, dermatitis, allergiás bőrelváltozások
Gastrointestinalis rendszer	dyspepsia, nyálkahártya laesiok, ulcusok – vérzés, perforáció, stenosis
Máj	akut és chr. májkárosodás (DILI)

NSAID nyálkahártya károsító hatásának spektruma

Felső GI

Nyelőcső:

- „Pill oesophagitis”, fekélyek

Gyomor, duodenum:

- Erosiok, petechiák
- Fekélyek
- Vérzés
- Perforáció
- Stenosis

Vékonybél

- Eróziók
- Fekélyek
- Vérzés
- Strikturák
- Diaphragmák
- Enteropathia

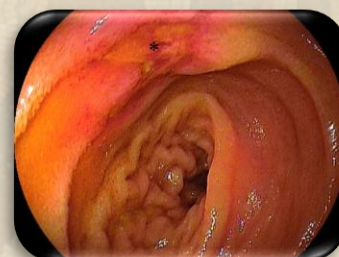
Vastagbél

„De novo”
colonopathiák:

- Erosiok, fekélyek,
- vérzés, perforáció,
- szűkületek stb.

NSAID hatása
meglévő betegségre:

- IBD relapsus,
- diverticuláris vérzés



NSAID – probléma hazánkban

2000-ben Magyarországon 9,89 millió doboz NSAID fogyott (1 doboz/fő , Ausztria: 0,52, Svájc: 0,42).

Évente 5000-7000 NSAID asszociált tápcsatornai vérzés, amely 500-700 beteg halálát okozta.

2003-ban 11,2 millió doboz NSAID fogyott. A rendszeres NSAID kezelés 65 évesnél idősebb korosztályban: **15-20%**, 70 év feletti korosztályban: **30% volt**.

NSAID-szedők mortalitása ötszöröse az ilyen gyógyszert nem szedőkénél.

Az összes tápcsatornai vérzés 30%-a hozható összefüggésbe NSAID szedéssel.

M.O.-on **7500** NSAID asszociált manifeszt tápcsatornai vérzéssel számolhatunk évente, mely kb. **700-800 beteg halálát** okozza.

Újszászy et al.: Gyógyszereink 2000, 50, 181-9.

Hersényi L et al.: Praxis, 2004, 13, 11-18.

NSAID gastropathia: morbidity, mortality and cost

- Minden egyes dollár amelyet NSAID-ra fordítanak további 35 cent szövődményre fordított kiadást követel !!
- A gyógyszereszedők 25%-ban lesz fekély és 2-4%-ban vérzés.
- Átlagban a gyógyszereszedők 0,23 %-a kerül hospitalizációra NSAID gastropathia kapcsán, halálos szövődményre a gyógyszert szedők 0,027 %-ban alakul ki.

Singh. Am J Med. 1998;105(suppl 1B):31S-38S

Johnson et al. Pharmacoeconomics. 1997;12:76-88

www.aok.pt.e.hu

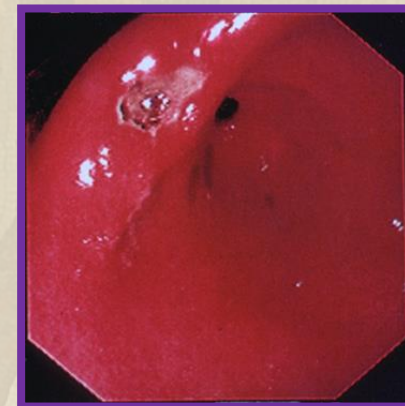
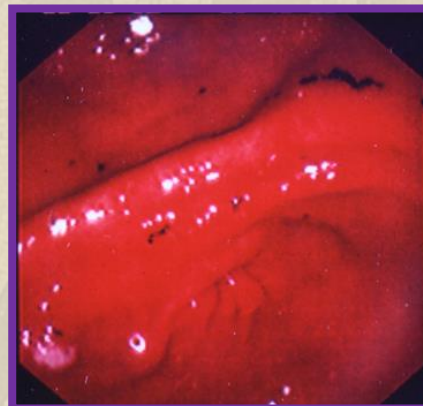
NSAID gastropathia mechanizmusa (Gyomor és prox. duodenum)

- ◆ A legtöbb NSAID gyenge sav (karboxil v. enol csoportot tartalmaz)
- ◆ 4 mechanizmus:
 - Cox-1 és PG (E_2 és I_2) gátlás (vérátáramlás↓, epiteliális sejtproliferáció↓, nyák és bikarbonát szekréció↓) → endogén agresszív faktorok (epe, sav, pepszin) károsítása↑
 - Membrane permeabilitás változás (+vérátáramlás↓) → sav visszadiffundálás↑ és egyéb toxin ürülés↓
 - Proinflammatorikus mediátorok képződése (PG gátlás → Leukotrién↑, $TNF\alpha$ ↑) → mikrovask okklúzió → szabad gyökök ↑
 - Direkt sejtkárosító hatás (epitél és endotél sejteken) → apoptózis és necrosis

Incidencia

(endoszkópos vizsgálat alapján)

	Átlag	Tartomány
<i>Dyspepsia</i>	<i>30 %</i>	
Gyomornyh eróziók	40%	30 - 50 %
Gyomorfekély	15 %	10 - 30%
Duodenális fekély	5 %	4 - 10 %
Klinikailag manifeszt fekély	1%	1 - 2%
Súlyos szövődmény	0.5%	



GI szövődmények kialakulásának csökkentési lehetőségei

1. Biztonságosabb NSAIDok alkalmazása
2. Protektív szerek alkalmazása
3. Racionális gyógyszerválasztás - rizikófaktorok megállapítása (GI és cardiovascularis)
4. Egyéb agresszív faktorok eliminálása - H. pylori fertőzés eradíciója.

1 Biztonságosabb NSAIDok alkalmazása

Antiplatelet therapy is associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding and studies have demonstrated that concomitant use of a PPI significantly reduces this risk.¹² For cost-effectiveness reasons and to avoid unnecessary prescriptions, prophylactic PPIs are recommended only in those patients taking antiplatelet therapy who have additional risk factors for gastrointestinal bleeding.¹² These risk factors are dual antiplatelet therapy, concomitant anticoagulant therapy and history of gastrointestinal bleeding or gastroduodenal ulcers.¹² If a patient has a history of ulcer disease, they should be tested for the presence of *H. pylori* and the infection eradicated if positive.¹² If these main risk factors are not present, PPI prophylaxis should be considered only if two of the following additional risk factors are present: age ≥ 60 years, corticosteroid use, dyspepsia or GORD symptoms.¹²

NSAID

NEM-SZALICILÁT

Ecetsav szárm:

Indometacin, Diclofenac
Sulindac, Tolmetin

Propionsav szárm:

Ibuprofen, Naproxen
Fenoprofen, Ketoprofen
Flurbiprofen, Oxaprozin

Fenamátok:

Meclofenamate
Mefenamic acid

Oxikámok:

Piroxicam

Pirazonon szárm és egyéb:

Metamizol, Nabumetone

SZALICILÁT

Aspirin

5-aminosalicylate

Na salicylate, Diflunisal

Magnesium salicylate

Sulfasalazine

Olasalazine

COX-2 INHIBITOROK

Szelektív:

Meloxicam
Etodolac
Nimesulide

Specifikus:

Celecoxib
~~Rofecoxib~~
~~Parecoxib~~
Valdecoxib
Etoricoxib
Lumiracoxib

**Az NSAID készítmény
fajtájától függő változó rizikó**

Pincus és mtsa.: Am. J. Med.1991; 91:209

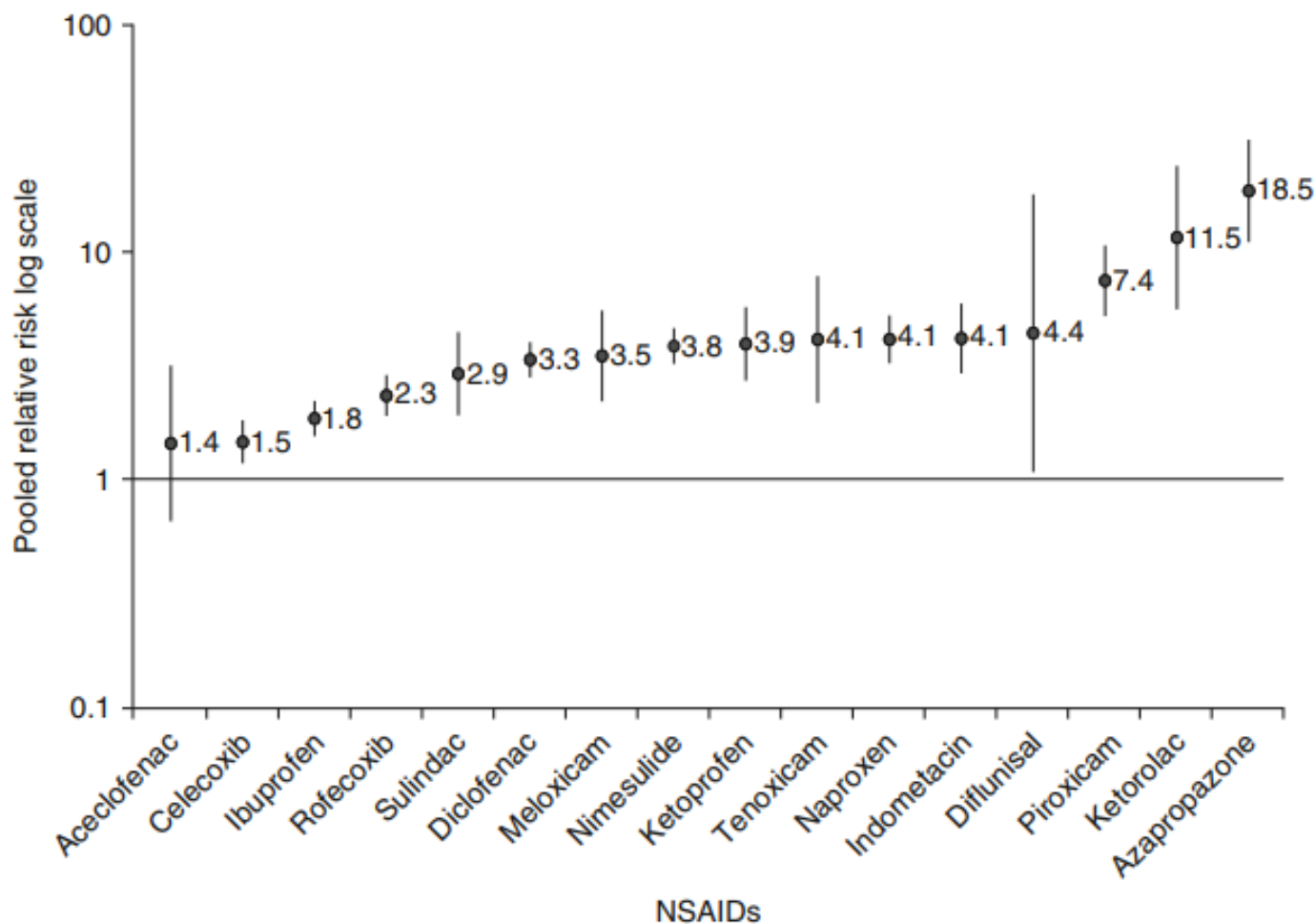
Langman és mtsa.: Lancet 1994; 343:1075

www.aok.pte.hu

Fekélyvérzés gyakorisága és GI vérzés rizikója NSAID terápia során

(COX szelektivitás és $t_{1/2}$)

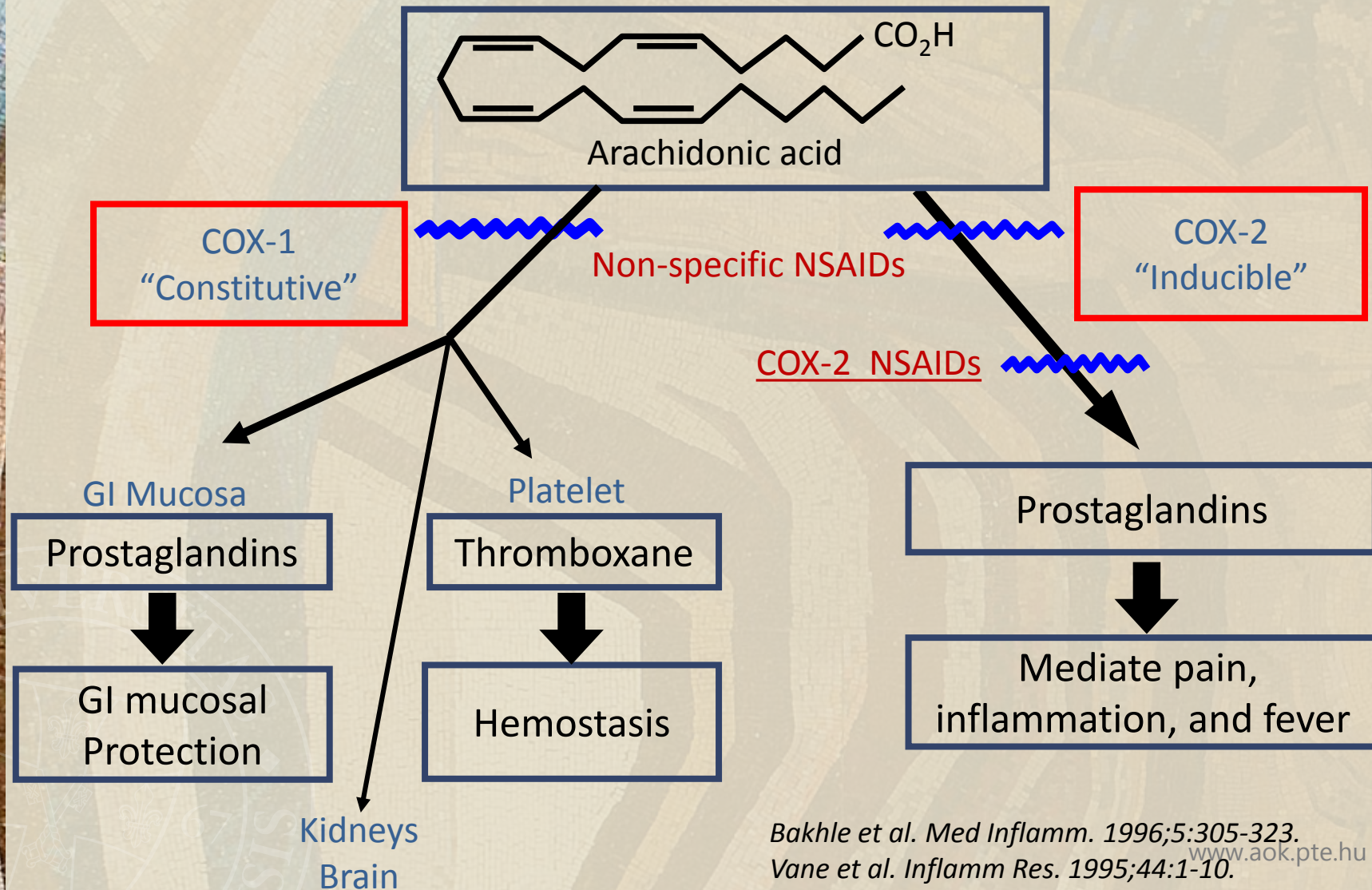
Felső GI vérzés



NSAIDok fekélyvérzést okozó hatása

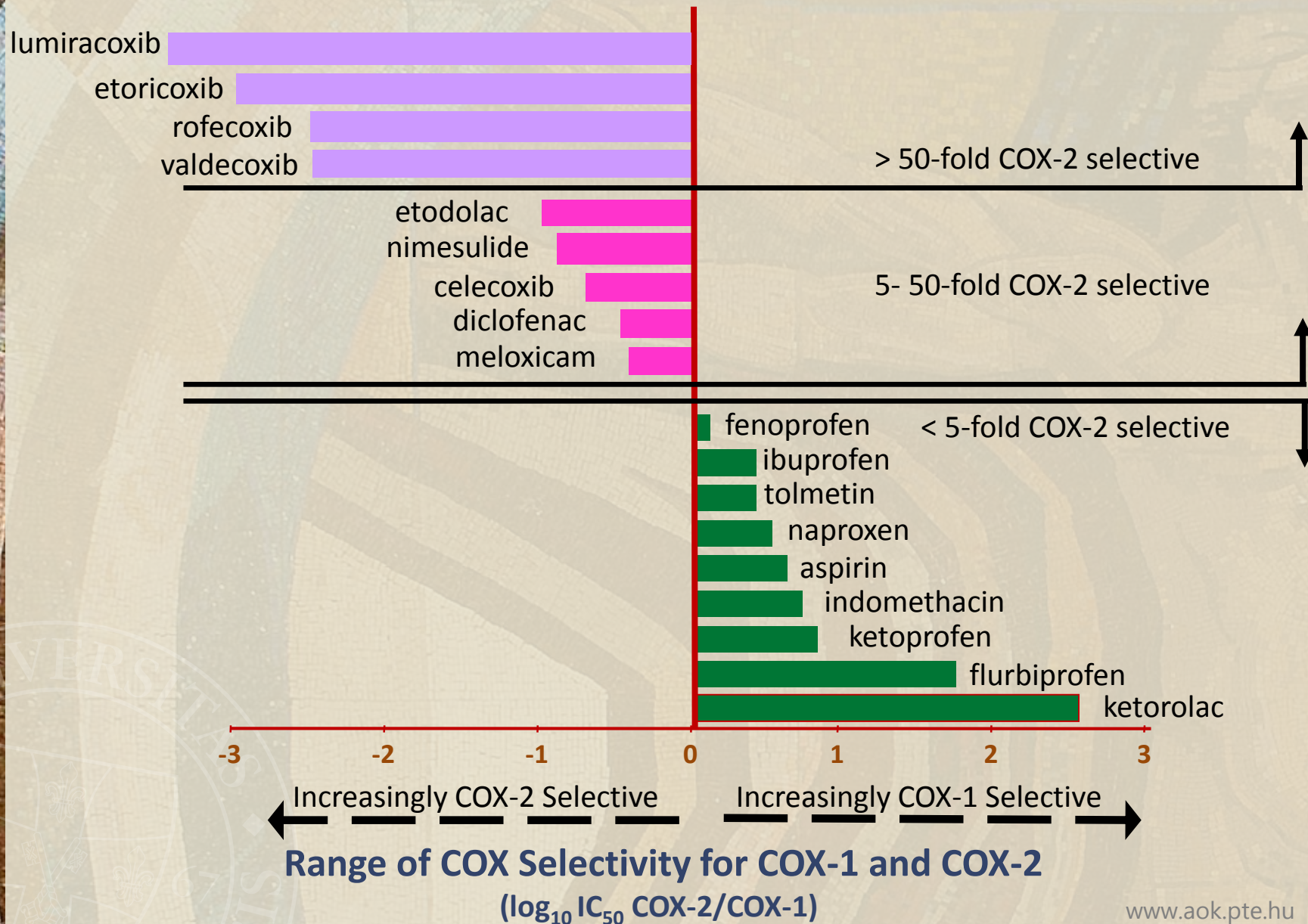
- ◆ Alacsony rizikójú NSAIDok ($RR < 2$):
 - Aceclofenac
 - Celecoxib
 - Ibuprofén
- ◆ Közepes rizikójú NSAIDok ($RR = 2-4$):
 - Meloxicam
 - Nimesulid
 - Sulindac
 - Diclofenac
 - Ketoprofen
 - Indometacin
- ◆ Magas rizikójú NSAIDok ($RR > 4$):
 - Tenoxicam
 - Naproxen
 - Piroxicam
 - Ketorolac
 - Azapropazone

NSAID hatásmechanizmus



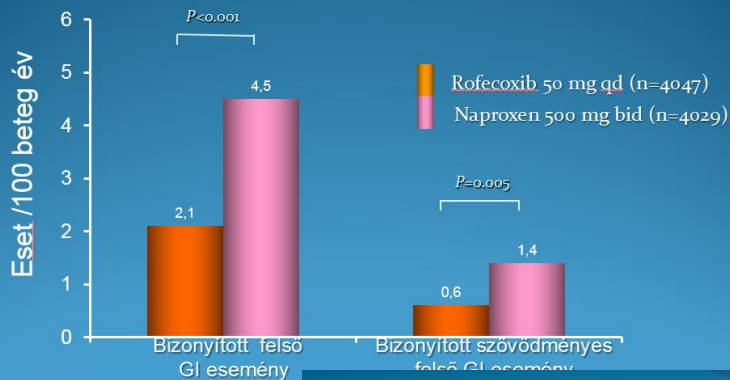
Bakhle et al. *Med Inflamm.* 1996;5:305-323.
Vane et al. *Inflamm Res.* 1995;44:1-10.
www.aok.pt.e.hu

In Vitro COX-2/COX-1 szelektivitás



Szelektív vs. nem-szelektív COX-2 gátlás

VIGOR vizsgálat: Felső GI szövődmények előfordulása



9 hónap follow-up periodus.
Bombardier et al. N Engl J Med. 2000;343:15

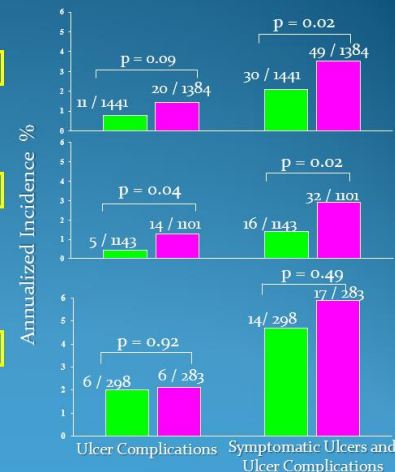
CLASS vizsgálat: Felső GI szövődmények és klinikai tüneteket okozó fekélyek száma

■ = celecoxib
■ = NSAIDs (ibuprofen + diclofenac)

All Patients

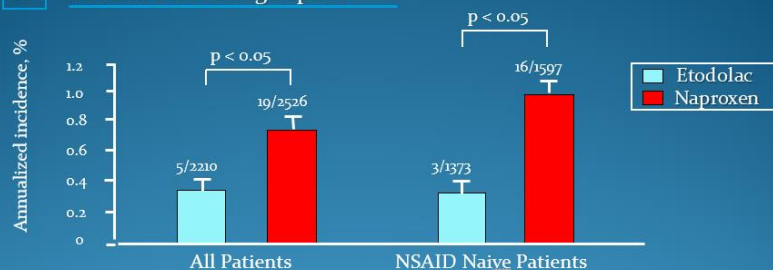
Patients Not Taking Aspirin

Patients Taking Aspirin

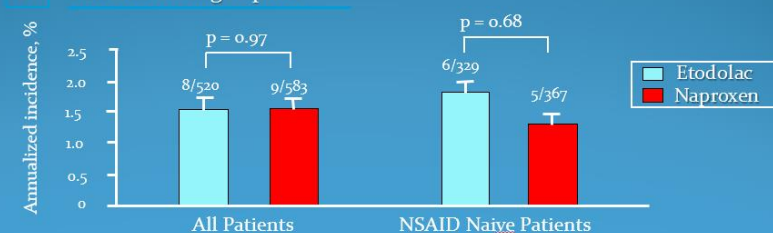


Klinikailag szignifikáns felső GI események előfordulása

A Patients Not Taking Aspirin

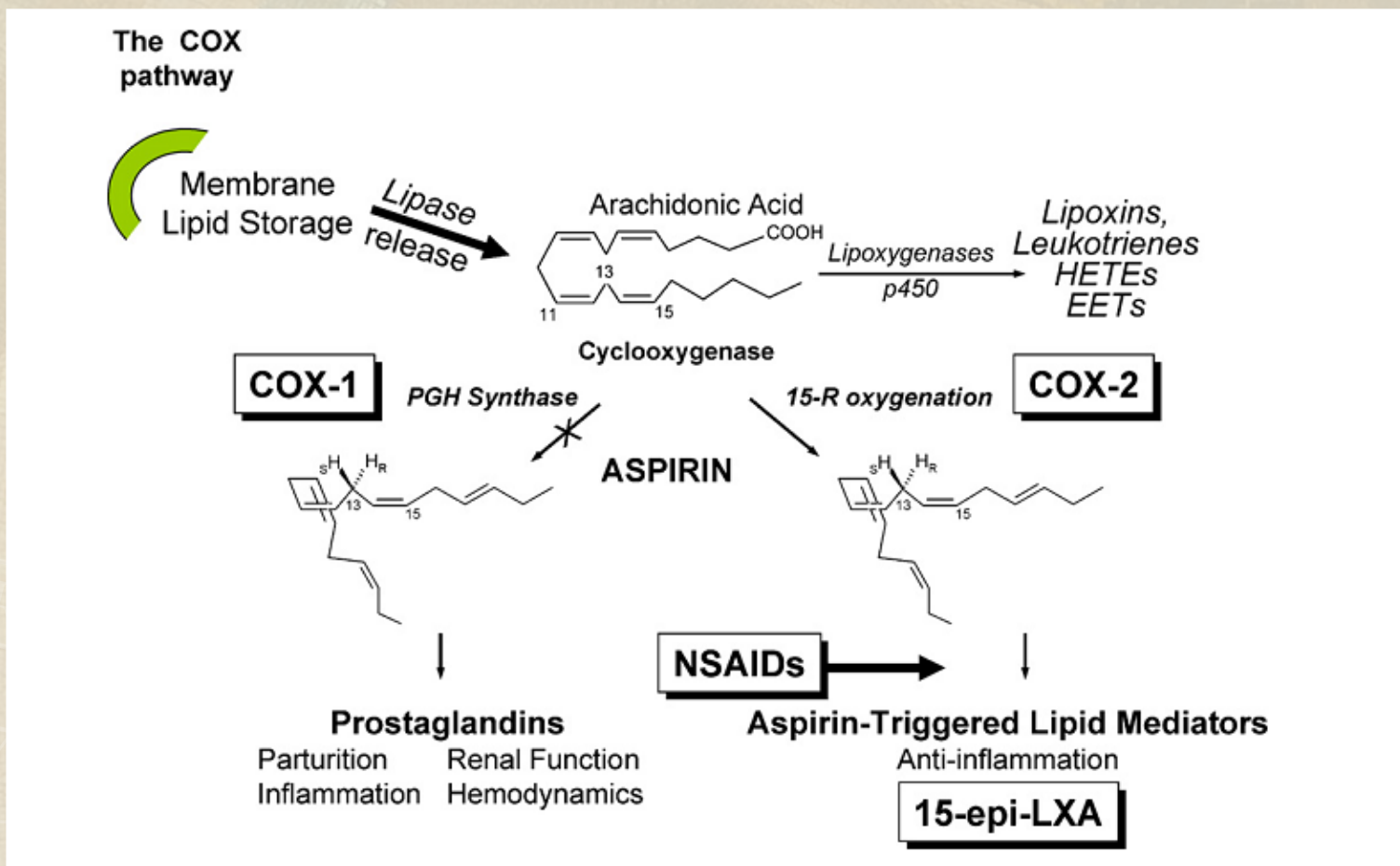


B Patients Taking Aspirin



Weideman RA et al. Gastroenterology 2004;127:1322-1328

A COXIBOK a COX-2 izoenzim gátlásával megakadályozzák az aspirin-triggered lipoxinok (ATL) - aszpirin adaptációban résztvevő lipidmediátorok – képződését, így fokozzák az aszpirin GI károsító hatását.



COXIB szövődmények

VIGOR : a coxib csoportban (rofecoxib) a *myocardiális infarctus* szignifikánsan nőtt 4x (vs. naproxen). Védő hatása a gastrointestinalis eseményekkel kapcsolatban vs. naproxen (relatív rizikó = 0,5 a 95 %-os fiducia intervallum = 0,3 - 0,6 $p < 0,001$).

APPROVE: rofecoxib kezelés során a *myocardialis, cerebrovascularis és thrombemboliás szövődmények* száma szignifikánsan nőtt (rofecoxibot kivonták a forgalomból).

TARGET: lumiracoxib használatakor nem nőtt a *myocardiális infarctusok* száma a naproxen ill. ibuprofen kezeléshez képest.

MEDAL: etoricoxib nem növelte a *thromboticus és cardiovascularis események* számát (vs. diclofenac).

SUCCESS-I: a celecoxib nem növelte a *vascularis thrombembolicus események* számát.

A coxib-ok cardiopreventív hatásának hiánya azonban elsősorban a rizikó betegek között nyilvánvaló.

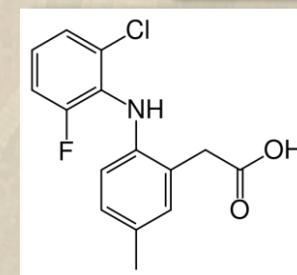
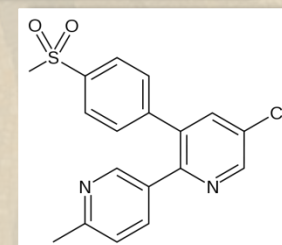
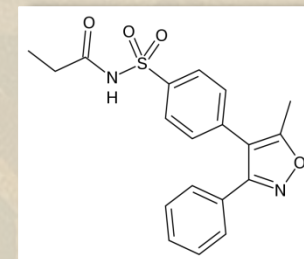
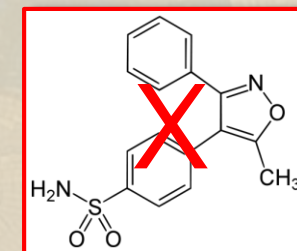
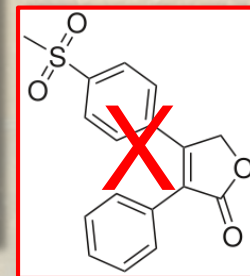
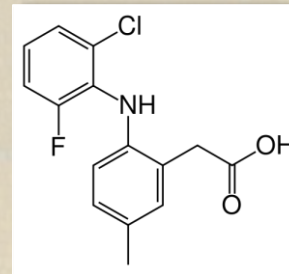
Ha a kardioprotectio szoruló betegeket nem vesszük figyelembe, akkor az infarctusok előfordulása a két csoport között nem különbözik egymástól.

Gastrointestinalis vs. cardiovascularis mellékhatások

- ◆ Prostacyclin (PGI_2) (COX-2 terméke az endothelsejtekben) vasodilatátor, TCT aggregáció- gátló, vascularis simaizomsejt proliferáció gátlója.
- ◆ Tromboxán (TX(A)_2) (COX-1 terméke) TCT aggregációt, vasoconstrictiot , vascularis proliferációt fokoz.
- ◆ $\text{PGI}_2/\text{TX(A)}_2$ arány eltolódása áll a COXIBok trombotikus mellékhatásai mögött.

COXIBok története

- ◆ **Celecoxib**: (Pfizer: Celebrex®) 1999-től a piacon van.
- ◆ **Rofecoxib**: (Merck: Vioxx®) thrombemboliás szövődmények miatt 2004-ben kivonták a forgalomból.
- ◆ **Valdecoxib** (Searle & Co - Pfizer: Bextra®) önként kivonták 2005-ben a piacról.
- ◆ **Parecoxib**: (Pharmacia: Dynastat®) rofecoxib prodrug-ja, iv forma, EU-ban piacon van, USA-ból kivonva 2005-ben.
- ◆ **Etoricoxib**: (Merck: Arcoxia®) több mint 60 országban elfogadott (EU-ban is), az USA-ban 2007-ben „non-approvable letter” - kivonva.
- ◆ **Lumiracoxib**: (Novartis: Prexige®) májkárosító mellékhatása miatt kivonva 2007-2008-ban legtöbb országból.



Új lehetőségek – biztonságosabb NSAIDok

Nitrogén-oxid donátor NSAID (NO-NSAID) vagy COX-inhibiting NO donating drug (CINOD)

nitroxibutil ill. nitrosothiol csoportot kötnek nem szelektív NSAID molekulákhoz (aszpirin, naproxen, diclofenac, flurbiprofen).

NO: szöveti vérátáramlás mediátora, neurotransmitter, szerepe van immunreakciókban és izomkontrakció szabályozásában.

Donáción kívül a CINODok farmakokinetikája elnyújtott plazmakoncentrációt mutatnak (alacsonyabb permeabilitású és nehezebben oldódó vegyületek).

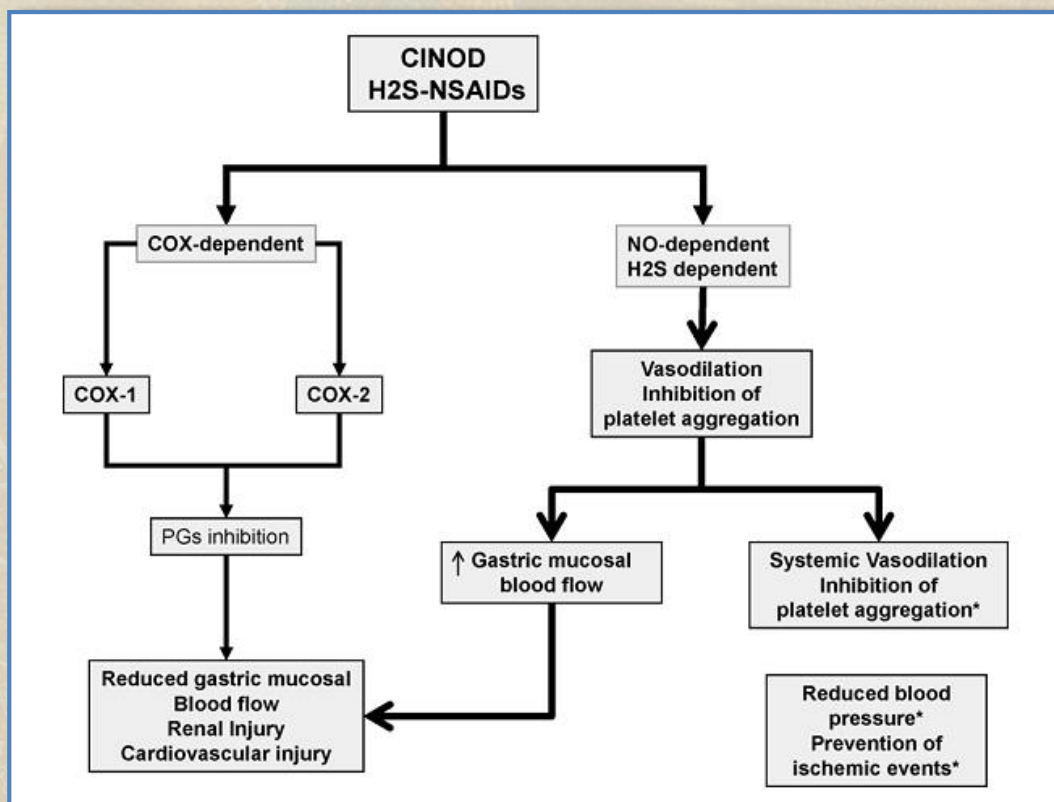
Gyógyszer	Gyártó	Státusz
NO-aspirin (NCX-4016)	Nicox	Leállítva (mutagén metabolitok)
NO-Diclofenac	Nicox	Preklinikai
NO-naproxen (AZD-3582)	Nicox	Két fázis III
NO-ketoprofen	Nicox	Preklinikai
NO-ibuprofen	Nicox	Preklinikai
S-NO-diclofenac	Nitromed	Preklinikai
NO-flurbiprofen (HCT-1026)		
Selective COX-2 inhibitors:		
NO-rofecoxib	Nitromed/Mer	Fázis II leállítva

Új lehetőségek – biztonságosabb NSAIDok

Hidrogén-szulfid leadó gyulladáscsökkentők (H₂S-NSAID)

H₂S: mediátor a mucosa integritásának fenntartásában, szöveti vérátáramlás szabályozásában, gyulladásos reakció modulálásában.

H₂S gátolja leukocytá adhérentiát, leukocytá extravasatiót, ödéma képződést, amelyek a NSAID okozta nyálkahártya károsodás elemei.



H₂S-diclofenac (ATB-337)

H₂S-indomethacin (ATB-343)

H₂S-S-diclofenac (ACS-15)

H₂S-measamin (ATB-429)

Wallace JL: *Trend. Pharm. Sci.* 2007, 556, 5-9.

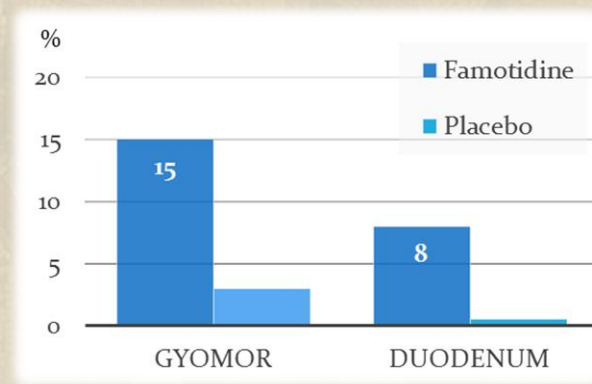
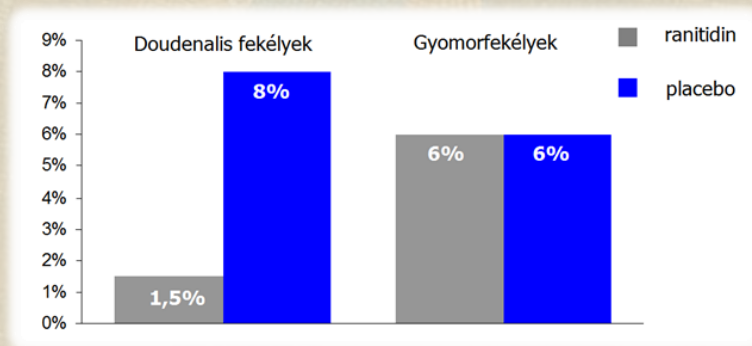
Fiorucci S et al: *Dig. Dis. Sci.* 2007, 39, 1043-51

www.aok.pte.hu

GI szövődmények kialakulásának csökkentési lehetőségei - II

2 Protektív szerek alkalmazása (Misoprostol, H2 blokkolók, PPI)

- Misoprostol – alkalmas preventiora, de mellékhatások miatt nem használjuk
- H₂ receptor blokkolók:
 - Ranitidine-nek standard dózisban nincs számottevő védő hatása. Standard dózisban csak endoszkópos duodenális fekélyek incidenciáját csökkenti szignifikánsan.
 - Famotidine standard dózisban is alkalmas a ASA okozta gyomor- és duodenális fekélyek kivédésére.
 - Mellékhatások/interrakciók gyakoriak, tolerancia alakul ki.
- PPI – alkalmas preventiora



Singh G. et al.: J. Rheumatol Suppl 1998;51:8

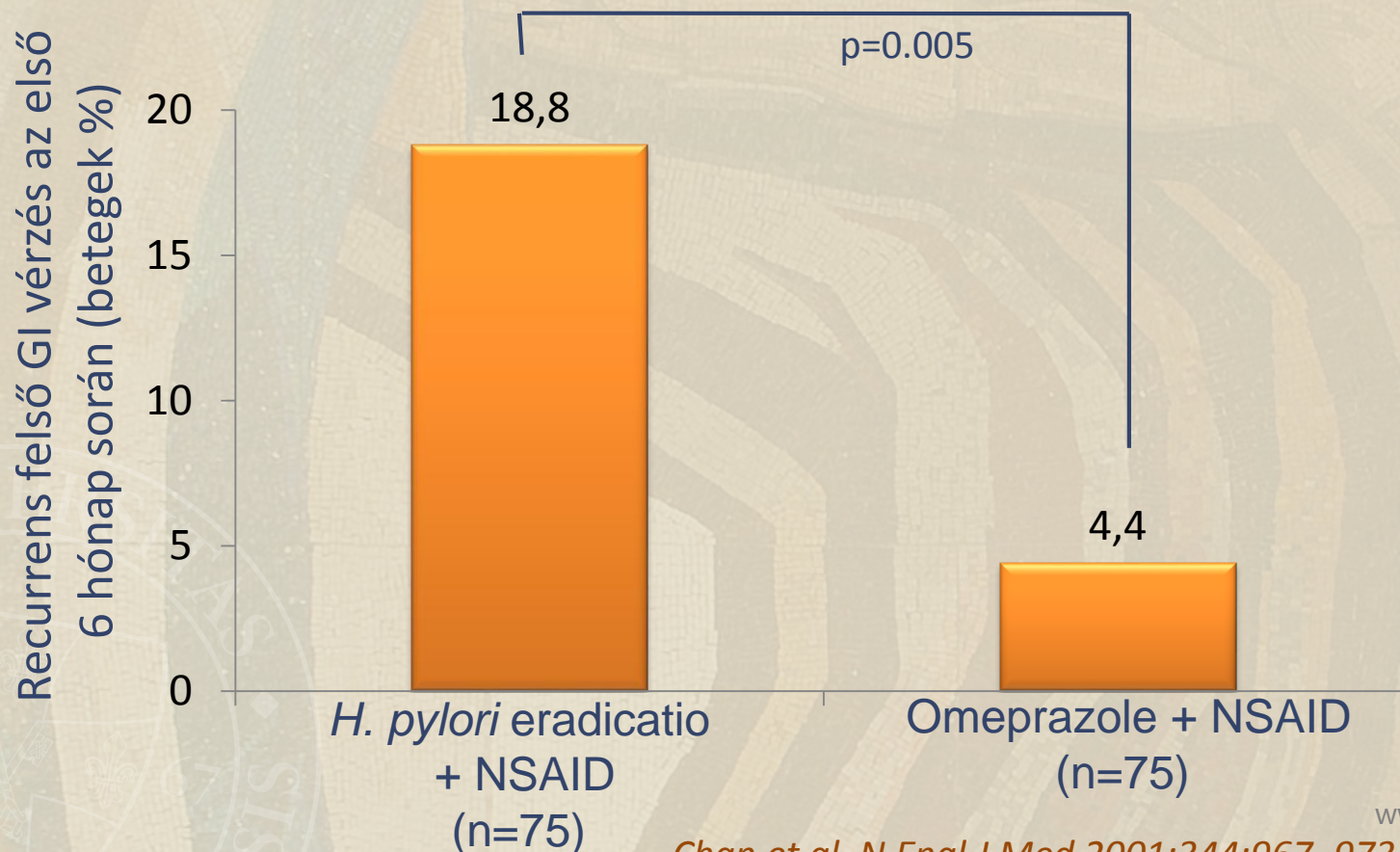
Ensanullah et al, BMJ 1988

Taha AS et al.: Lancet 2009, 374:119-25

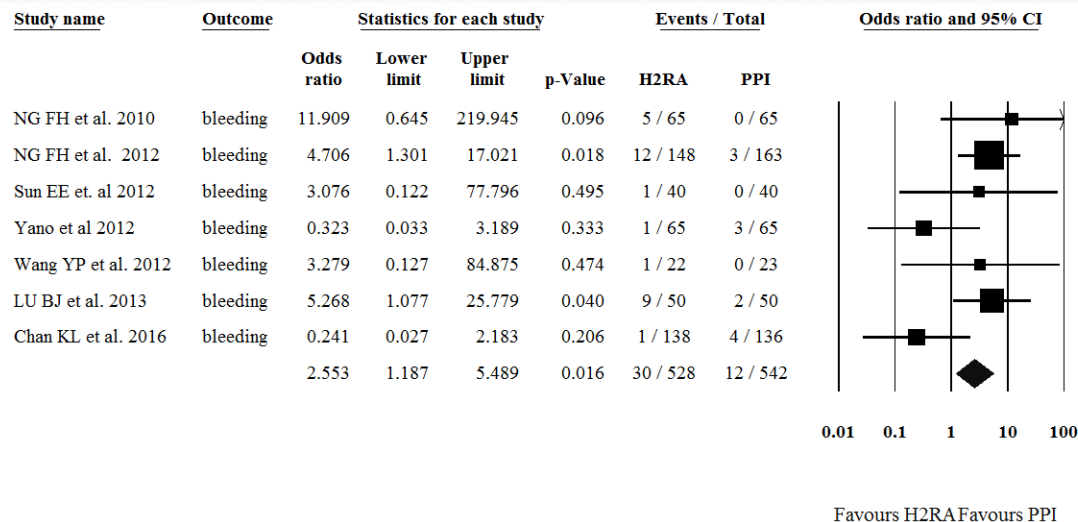
Proton pumpa gátlók

- NSAID gastropathia leghatékonyabb profilaktikus szere a PPI.
- PPI csökkenti a NSAID indukálta dyspepsiát.

76%-kal csökkent a felső GI vérzés



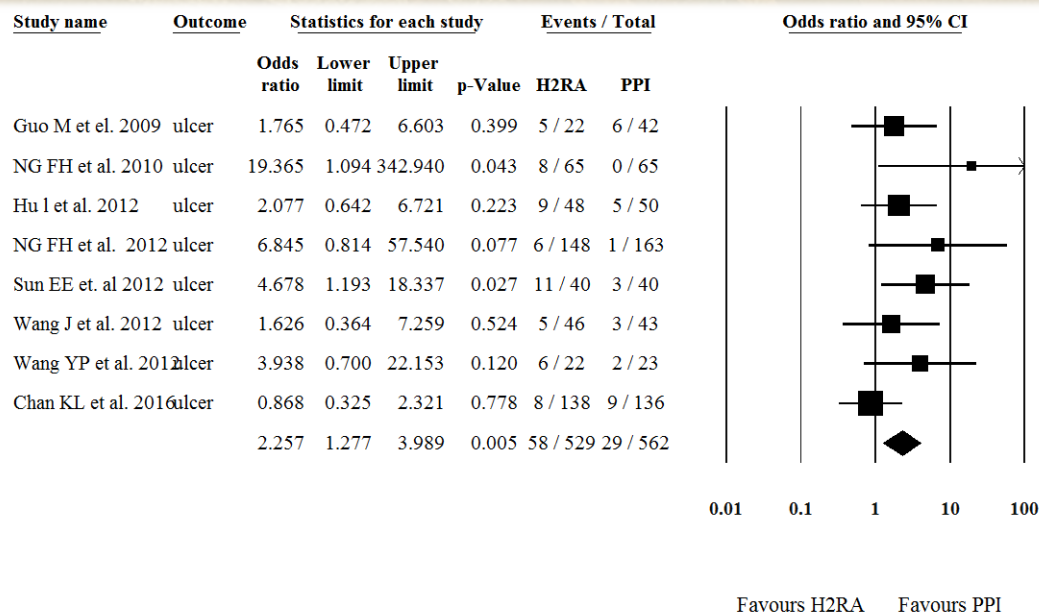
PPI vagy H₂ receptor blokkoló hatékonyabb-e a ASA GI szövődményeinek csökkentésében ?



GI bleeding

Low dose Aspirin
Any H₂ receptor blocker vs. any PPI

Ulcer formation



COXIB

vagy

nem szelektív COX
inhibitor + PPI

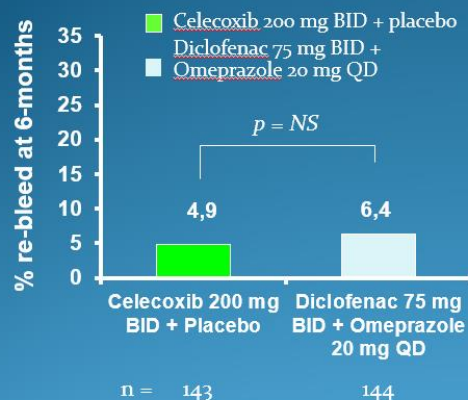
hatékonyabb-e a
GI szövődmények
csökkentésében ?

COXIB

vagy

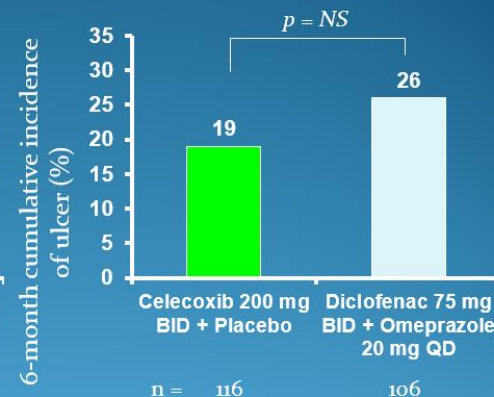
COXIB + PPI

INITIAL STUDY GROUP ¹



Patients with prior ulcer bleed on NSAID; ulcer healed and *H. pylori* – negative or eradicated prior to randomization

FOLLOW-UP STUDY GROUP ²



¹Chan et al. *N Engl J Med.* 2002;347:2104.

²Chan et al. *Gastroenterology.* 2004;103:404.

Dyspepsia előfordulása szignifikánsabb kisebb volt a nem- szelektív NSAID+PPI csoportban (vs. Celecoxib)

High-Risk NSAID users

Celecoxib + 20 mg Esomeprazole (n=136) or celecoxib (n=136)

12 months

GI Bleeding (%)

0%

(p=0.0004)

12 months

GI Bleeding (%)

8.9%

Celecoxib 200 mg daily
n = 137 and 136 respectively

Új szerek:

Kálium kompetitív savgátlók (P-CABs)

revaprazan (YH-1885, AZD0865, South Korea, India, 2007)

olyan mint a klasszikus PPI,

vonoprazan fumarate (TAK-438, Japan, 2015);

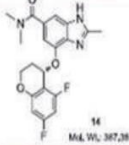
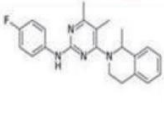
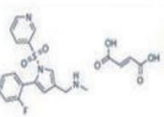
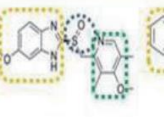

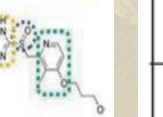
gyorsabb, hosszabb és erősebb, mint klasszikus PPI

tegoprazan (CJ-12420, South Korea, 2018)

erosive oesophagitis, NERD, PUD, Hp Eradicatio

NSAID gastropathia

Mellékhatás: Nasopharyngitis

	P-CABs			PPIs		
Drug	Tegoprazan	Revaprazan	Vonoprazan	Esomeprazole	Dexlansoprazole	Rabeprazole
Chemical Structure						
Formula (MW)	C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₃ O ₂ (387.38)	C ₂₂ H ₂₁ FN ₃ (362.44)	C ₂₇ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃ S ₂ (461.46)	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S (345.41)	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S (369.363)	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₂ S (359.444)
Derivatives	Benzimidazole Carboxamide	Pyrimidine	Sulfonyl Pyrrole	Sulfinyl Benzimidazole		
Chemical Name	(5-)-4-[5, 7-Difluoro-3, 4-dihydro-2H-chromen-4-yl]oxy-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide	N-{4-fluorophenyl}-4,5-dimethyl-6-[(1R)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H-yl)pyrimidin-2-amine	1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-[[pyridin-3-yl]sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine	[5]-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-3H-benzimidazole	(R)-(+)-2-[(3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzo[d]imidazole	(R)-2-[(4-(3-methoxypropyl)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzo[d]imidazole
pKa	5.2	6.68	9.37	4.06	3.83	4.53
T _{max} *	1.25h (0.5-4.0h)	1.4~2.2h	1.5h (0.75~3 h)	1.6h	4~5h	3.5h
Half life*	3.7~7.1h	14.8~26h	6.1~7h	1~1.5h	1~2h	1~1.5h
Indications	NDA (EE, NERD), P3 (GU, HP)	GU, DU	EE, GU,DU, HP	EE, NERD, GU,DU, HP	EE, NERD	EE, NERD, GU, DU, HP

* Phase 1 clinical study report/FDA Label (Healthy subjects, Multiple dosing)

PPIs	P-CABs
Prodrug and unstable in acid	No need for conversion and stable in acid
Irreversible binding to the external surface of proton pump	Reversible binding to K ⁺ binding domain of proton pump
Need to stimulate proton pump	No food effect
Inhibit activated proton pump only	Block both resting and stimulated proton pump
Take 4~5days to maximal effect	On demand control due to Fast onset

GI szövődmények kialakulásának csökkentési lehetőségei - III

3 Racionális gyógyszerválasztás - rizikófaktorok megállapítása (GI és cardiovascularis)

GI rizikófaktorok meghatározása

- Magas rizikójú betegcsoport:

	<u>relatív rizikó</u>
Szövődményes fekélybetegség anamnézisben	13,5
>2 rizikó faktor	
Egyidejű több NSAID alkalmazása	9,0

- Közepes rizikójú betegcsoport:

Nagyobb adagú NSAID	7,0
Antikoaguláns kezelés	6,4
Szövődménymentes fekélybetegség az anamnézisben	6,1
Kis dózisú ASA és NSAID együttes szedése	5,6
Idősebb életkor (>65 év)	5,6
Antidepresszáns (SSRI) kezelés	3,6
Kis dózisú ASA kezelés	2,6
Kortikoszteroid kezelés	2,2

- Alacsony rizikójú betegcsoport:

65 évnél fiatalabb, ASA-t v. más NSAID-ot nem szedő betegek, akiknek anamnézisében fekélybetegség nem szerepel.

Aszpirin dózis és fekélyvérzés miatti hospitalizáció összefüggése

Aszpirin dózis	Odds Ratio (95% CI)
75 mg (n=27)	2.3 (1.2-4.4)
150 mg (n=22)	3.2 (1.7-6.5)
300 mg (n=62)	3.9 (2.5-6.3)

Rövid NSAID adagolás során az enteroszolvens formák kevesebb mellékhatással járnak, hosszabb adagolás mellett a bejuttatás formája már nem befolyásolja a mellékhatások gyakoriságát.

Emésztőrendszeri vérzés kockázata

Anticoagulálás és thrombocyta-aggregáció gátlás esetén

Vérzési rizikó

(Ibanez et al. Alim. Pharm Ther 2006 n=2813 eset; n=7193 kontroll)

(*TRITON-TIMI38 2012 n=6741 eset; n=6716 kontroll)

(**Miller CS et al. Am J Cardiol 2012 n=9120, 6076, 7081 eset; n=9081, 6022, 7090 Warfarin)

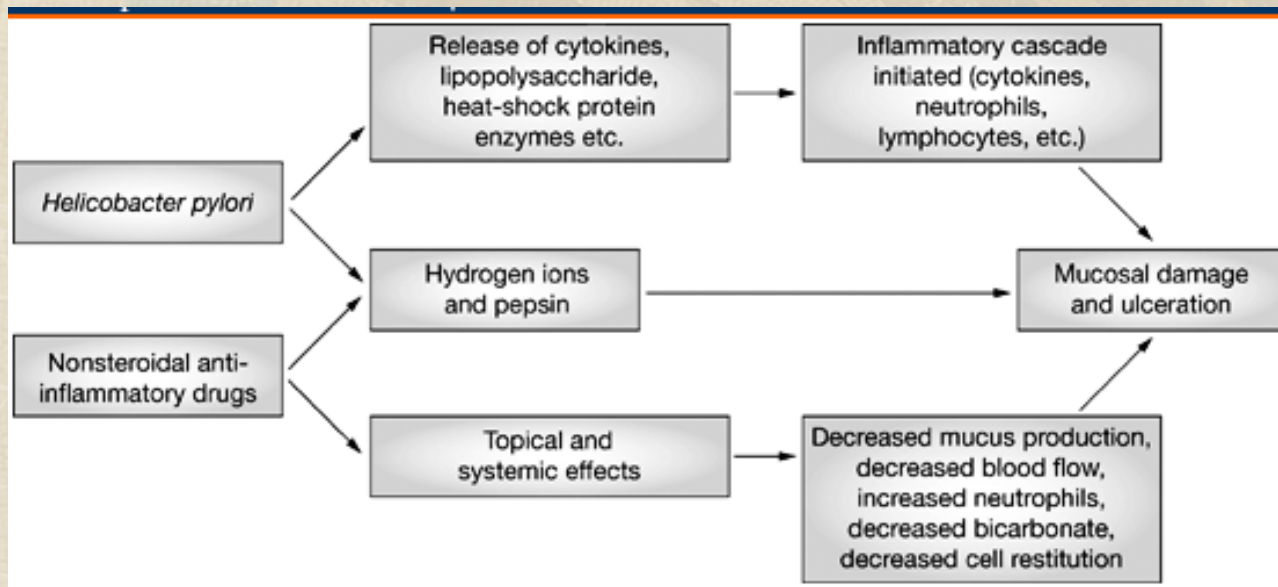
Gyógyszer	RR	CI (95%)
Warfarin	5.38	2.02-14.36
Aszpirin	2.3 - 4.0	3.2-4.9
Ticlopidine	3.1	1.8-5.1
Clopidogrel	1.7* - 2.3	0.9-6.0
Prasugrel	2.2* - 2.91	1.63-5.18
Rivaroxaban vs. Warfarin	1.46**	1.19-1.78
Apixaban vs. Warfarin	0.89**	0.70-1.15
Dabigatran vs. Warfarin	1.5**	1.19-1.89

GI szövődmények kialakulásának csökkentési lehetőségei - IV

4 Egyéb agresszív faktorok eliminálása - H. pylori fertőzés eradikatioja

H. pylori infectio és NSAID terápia viszonya

- ◆ H. pylori infectio és a krónikus NSAID szedés egymástól függetlenül, jelentősen növelik a fekélybetegség (1.79- ill 4.86-szorosan) és felső GI vérzés incidenciáját.
- ◆ A vérzés kockázata **6.13**-szorosan növekszik mindkét tényező esetén.
- ◆ Eradicatio **csak rövid távon csökkenti a rizikót** és az **LDA kivételével!**



NSAID enteropathia



- ◆ Hosszabb idő szükséges kialakulásához
- ◆ Függetlenebb a PG gátlástól mint a gastropathia
- ◆ A sav nem játszik szerepet, de az epe és enterális baktériumok igen.

Controlled Study of NSAID-induced Small Bowel Injury Using VCE

	NSAID users	Controls
Any injury	71%	10%
Severe injury	20%	0%

any injury ($p < 0.001$) www.aok.pte.hu

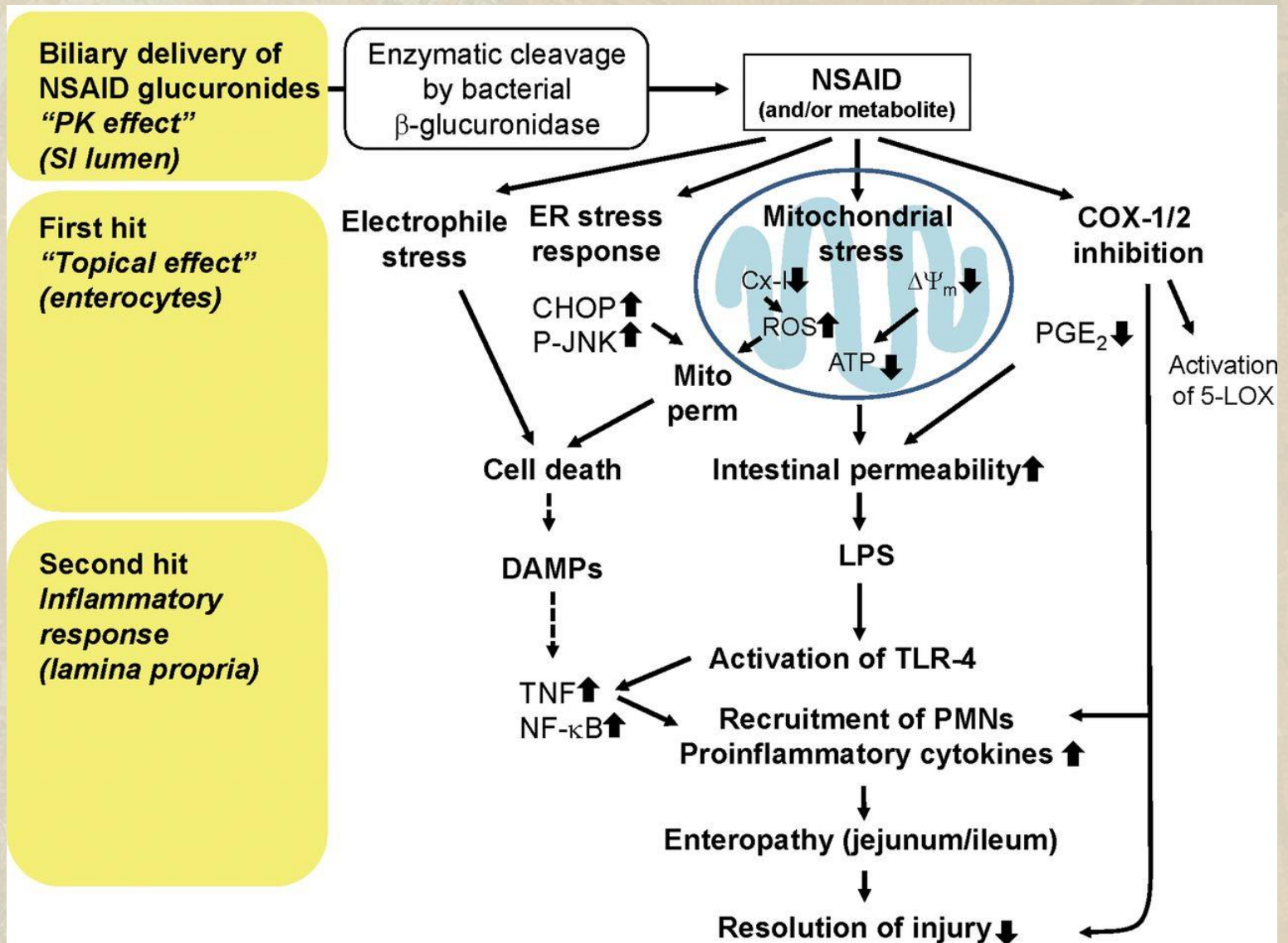
NSAID enteropathia

Tünetek

- Dyspepsia, amely PPI-ra nem reagál/romlik
- Makacs klasszikusan nem diagnosztizálható hasi fájdalom
- Vashiány/vashiányos anaemia
- Hypoalbuminemia
- Leginkább: indomethacin, naproxen, and ibuprofen

NSAID enteropathia - *mechanizmus*

Putative mechanisms in the multiple-hit pathogenesis of NSAID-induced enteropathy.



NSAID enteropathia

Rizikó faktorok:

- >65 életkor
- Magas NSAID dózis

NSAID enteropathia

Terápiás lehetőségek

Abbreviations
 NO: Nitric oxide
 COX-2: Cyclooxygenase-2
 CS: Clinical study
 CR: Case report
 A: Animal study
 CL: Cell line

Ref number	Authors Year published	Candidates medications	Report style
38	Fujimori S (2011)	Rebamipide	CS
39	Mizukami K (2011)	Rebamipide	CS
37	Kurokawa S (2013)	Rebamipide	CS
40	Fujimori S (2010)	Rebamipide and misoprostol	CS
41	Watanabe T (2008)	misoprostol	CS
43	Arakawa T (2012)	prostaglandin derivatives, mucoprotective drugs, probiotics, and mitochondrial protective drugs	A
42	Takeuchi K (2010)	Endogenous PGE(2)	A
45	Higuchi K (2009)	Lansoprazole	A
44	Yoda Y (2010)	Lansoprazole	A
47	Lim YJ (2012)	PPIs: no small bowel protective effect	A
46	Zhang S (2013)	Omeprazole and pantoprazole cannot protect the small intestine from the damage induced by diclofenac	A
48	Amagase K (2010)	Lafutidine (histamine H(2) receptor antagonist with a mucosal protective action)	A
49	Umegaki E (2010)	Roxatidine (H(2) receptor antagonist)	A
50	Satoh H (2012)	Inhibition of acid secretion by antiseecretory drugs may exacerbate NSAID-induced intestinal lesions	A
51	Guslandi M (2012)	probiotics	CS
52	Satoh H (2010)	Soluble dietary fibers	A
53	Satoh H (2010)	Insoluble dietary fiber and soluble dietary fiber	A
54	Sivalingam N (2011)	Zinc	A
55	Rodríguez de la Serna A (1994)	Zinc acexamate	CS

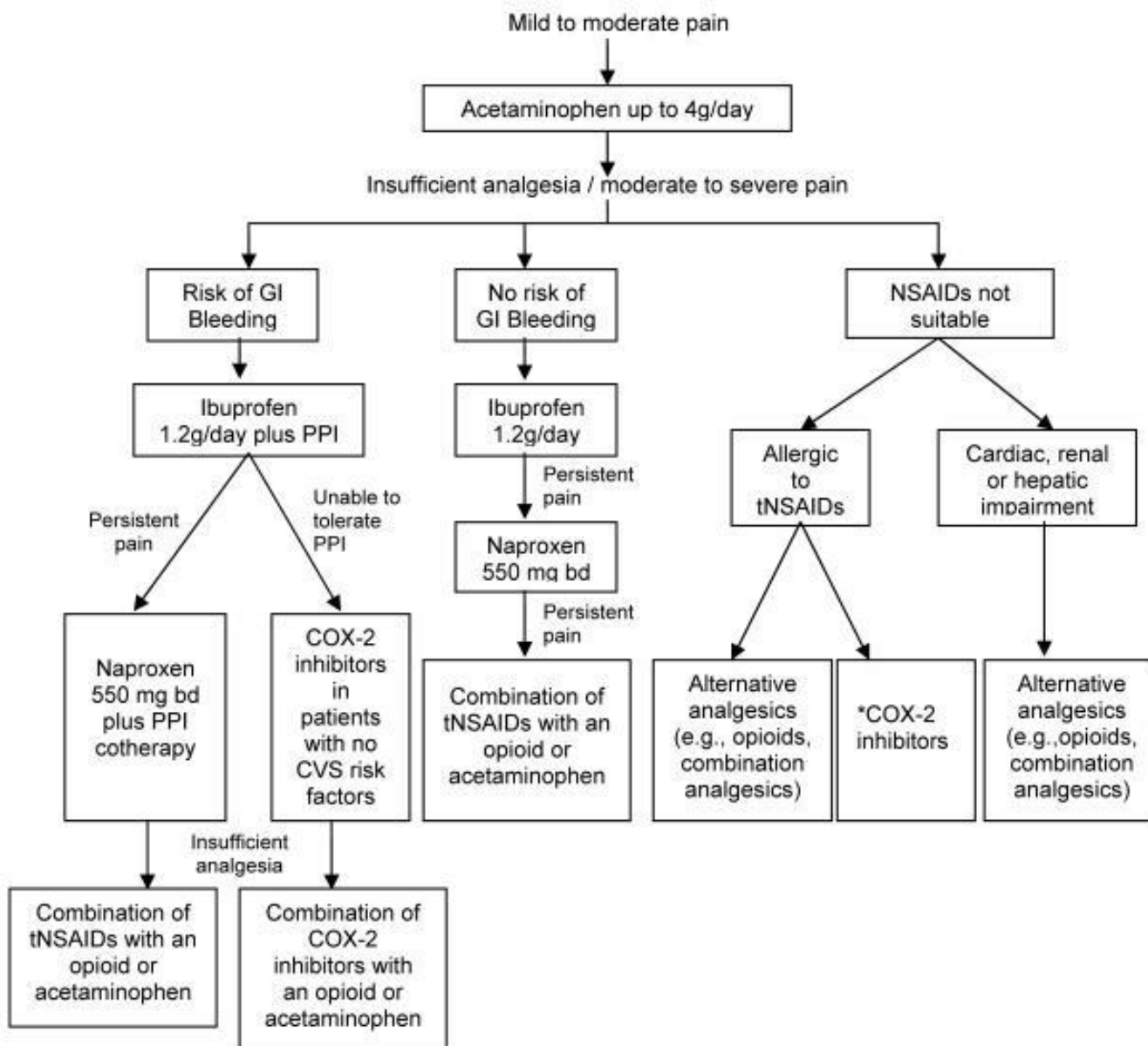
57	Wallace JL (1994)	NO-releasing NSAID	A
56	Takeuchi K (2007)	Endogenous NO	A
3	Lim YJ (2012)	Selective COX-2 inhibitors (coxibs)	A
58	Maehata Y (2012)	Selective COX-2 inhibitors are not completely safe for the small bowel	CS
59	Fukumoto K (2011)	TNF- α	A
60	LoGuidice A (2012)	bacterial β -D-glucuronidase	A
61	LoGuidice A (2010)	Mitochondrial cyclophilin D	A
62	Kawahara R (2011)	α 7 nicotinic acetylcholine receptors	A
63	Shiotani A (2010)	geranylgeranylacetone	CS
64	Iwai T (2011)	Geranylgeranylacetone	A
33	Higashiyama M (2012)	cilostazol (specific phosphodiesterase (PDE)-3 inhibitor)	A
65	Kato N (2009)	Sildenafil (inhibitor of phosphodiesterase subtype 5)	A
66	Yasuda M (2011)	Dopamine D2-receptor antagonists	A
67	Yanaka A (2013)	Sulforaphane	CL
68	Menozi A (2010)	K(ATP) channel opener diazoxide	A
69	Marchbank T (2008)	Natural bioactive products (nutriceuticals), such as fish hydrolysates	CS
70	Amagase K (2012)	Monosodium glutamate	A
71	Chao G (2012)	Muscovite (natural clay consisting of an insoluble double silicate of aluminum and magnesium) diclofenac	A
72	Davies NM (1997)	tempo (nitroxide stable free radical scavenger) and metronidazole	A

Tajima A (2014) Pharm Anal Acta 5: 282.

Oxford League of pain killers

Analgesic	Number of patients in comparison	Percent with at least 50% pain relief	NNT	Lower confidence interval	Higher confidence interval
Valdecoxib 40 mg	473	73	1.6	1.4	1.8
Ibuprofen 800	76	100	1.6	1.3	2.2
Ketorolac 20	69	57	1.8	1.4	2.5
Ketorolac 60 (intramuscular)	116	56	1.8	1.5	2.3
Rofecoxib 50	1900	63	1.9	1.8	2.1
Diclofenac 100	411	67	1.9	1.6	2.2
Piroxicam 40	30	80	1.9	1.2	4.3
Lumiracoxib 400 mg	252	56	2.1	1.7	2.5
Paracetamol 1000 + Codeine 60	197	57	2.2	1.7	2.9
Oxycodone IR 5 + Paracetamol 500	150	60	2.2	1.7	3.2
Diclofenac 50	738	63	2.3	2.0	2.7
Naproxen 440	257	50	2.3	2.0	2.9
Oxycodone IR 15	60	73	2.3	1.5	4.9
Ibuprofen 600	203	79	2.4	2.0	4.2
Ibuprofen 400	4703	56	2.4	2.3	2.6
Aspirin 1200	279	61	2.4	1.9	3.2
Bromfenac 50	247	53	2.4	2.0	3.3
Bromfenac 100	95	62	2.6	1.8	4.9
Oxycodone IR 10 + Paracetamol 650	315	66	2.6	2.0	3.5
Ketorolac 10	790	50	2.6	2.3	3.1
Ibuprofen 200	1414	45	2.7	2.5	3.1
Oxycodone IR 10+Paracetamol 1000	83	67	2.7	1.7	5.6
Piroxicam 20	280	63	2.7	2.1	3.8
Diclofenac 25	204	54	2.8	2.1	4.3
Dextropropoxyphene 130	50	40	2.8	1.8	6.5
Pethidine 100 (intramuscular)	364	54	2.9	2.3	3.9
Tramadol 150	561	48	2.9	2.4	3.6

Analgesic	Number of patients in comparison	Percent with at least 50% pain relief	NNT	Lower confidence interval	Higher confidence interval
Morphine 10 (intramuscular)	946	50	2.9	2.6	3.6
Naproxen 550	169	46	3.0	2.2	4.8
Naproxen 220/250	183	58	3.1	2.2	5.2
Ketorolac 30 (intramuscular)	359	53	3.4	2.5	4.9
Paracetamol 500	561	61	3.5	2.2	13.3
Paracetamol 1500	138	65	3.7	2.3	9.5
Paracetamol 1000	2759	46	3.8	3.4	4.4
Oxycodone IR 5 + Paracetamol 1000	78	55	3.8	2.1	20.0
Paracetamol 600/650 + Codeine 60	1123	42	4.2	3.4	5.3
Ibuprofen 100	396	31	4.3	3.2	6.3
Paracetamol 650 + Dextropropoxyphene (65 mg hydrochloride or 100 mg napsylate)	963	38	4.4	3.5	5.6
Aspirin 600/650	5061	38	4.4	4.0	4.9
Tramadol 100	882	30	4.8	3.8	6.1
Tramadol 75	563	32	5.3	3.9	8.2
Aspirin 650 + Codeine 60	598	25	5.3	4.1	7.4
Oxycodone IR 5 + Paracetamol 325	149	24	5.5	3.4	14.0
Tramadol 50	770	19	8.3	6.0	13.0
Codeine 60	1305	15	16.7	11.0	48.0
Placebo	>10,000	18	N/A	N/A	N/A



NSAID gastropathia megelőzésének gyakorlati szempontjai (1)

- Kezelés előtt mérjük fel GI és cardiovascularis kockázati tényezőket!
- Veszélyeztetett csoportban körültekintéssel kezdjük NSAID kezelést !
- A legalacsonyabb effektív NSAID dózist alkalmazzuk legrövidebb ideig (lehetőség szerint kerüljük a folyamatos alkalmazást) !
- Kerüljük a nagy kockázatú, veszélyes kombinációkat!

NSAID gastropathia megelőzésének gyakorlati szempontjai (2)

- Ha az anamnézisben fekély fordul elő, a kezelés előtt végezzük el a H.p. eradikációt !
- Gasztrointesztinális szempontból magas kockázatú betegnél a tartós NSAID/ASA kezelés esetén alkalmazzunk hatékony szekréciónagátló kezelést !
- Cardiovascularis kockázat esetén kerüljük a coxibkezelést és hagyományos NSAID –szereket is lehetőleg rövid ideig alkalmazzuk !
- Az ideális NSAID választás és a megfelelő mellékhatás profilaxis a rizikófaktorok és a comorbiditás ismeretében egyénre szabott kell, hogy legyen !

Mindezekután

De, mit válasszunk?



Költséghatékonysági szempontból az alacsony rizikójú betegcsoportban a hagyományos NSAID szer alkalmazásának van realitása. (COXIB kezelés ebben a csoportban: Number need to treat (NNT) >100.)

Magas rizikójú betegcsoportban (a hazai viszonyokat is figyelembe véve) a nem-szelektív NSAID+PPI kezelés gazdaságos, biztonságos stratégia. Bár COXIB kezelés is költséghatékonny az önálló nem-szelektív NSAID kezeléssel szemben (NNT=10-12).

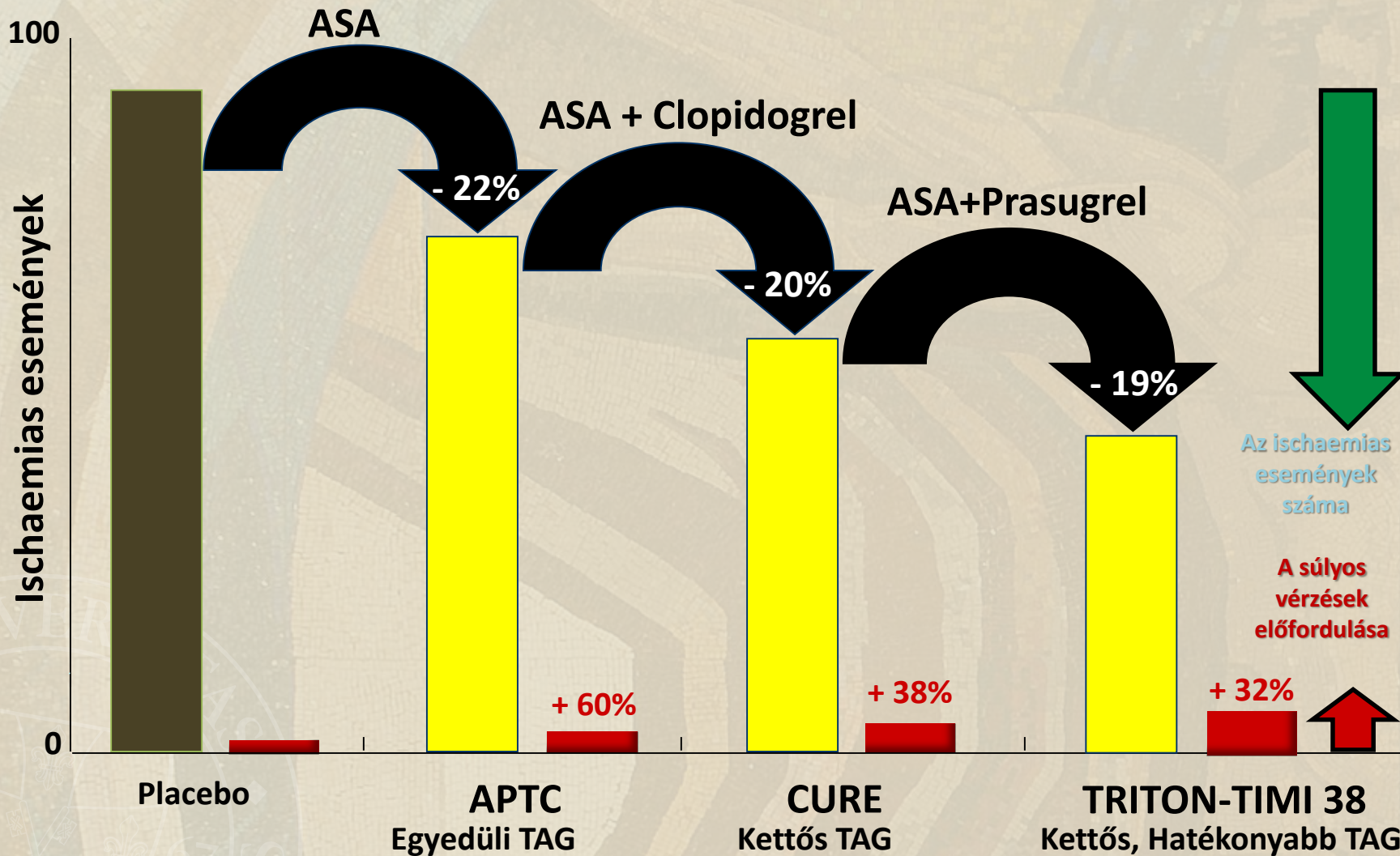
Igen magas rizikójú betegeknél: COXIB+PPI javasolható (amennyiben nincs cardiovascularis rizikó).

Kinek szükséges profilaxis **ASA** kezelés mellett?

- ◆ Minden 60 évnél idősebb betegnek
- ◆ Minden olyan betegnek, akinek előzményében fekélybetegség (szövődmény nélküli vagy szövődményes) szerepel
- ◆ Akik szteroid, NSAID vagy antikoaguláns kezelésben részesülnek

Trombocita aggregáció-gátlók

Akut koronária szindróma



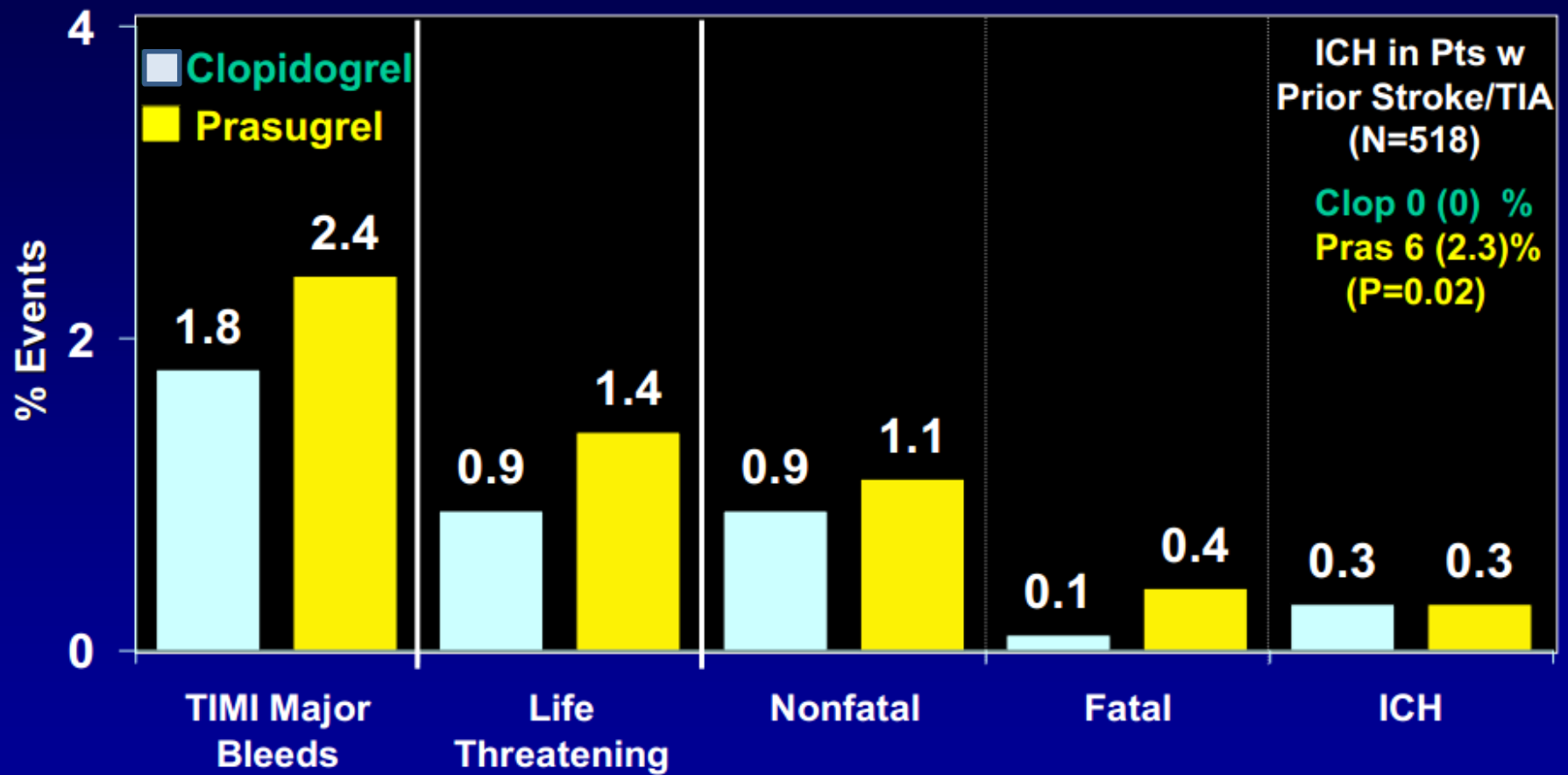
1. Wiviott SD et al. NEJM 2007; 357: 2001-2015 2. Errata, N Engl J Med 2001;345:1

3. Erratum, BMJ 2002;324: 141; 4. Diener HC et al Lancet 2004

Vérzések előfordulása

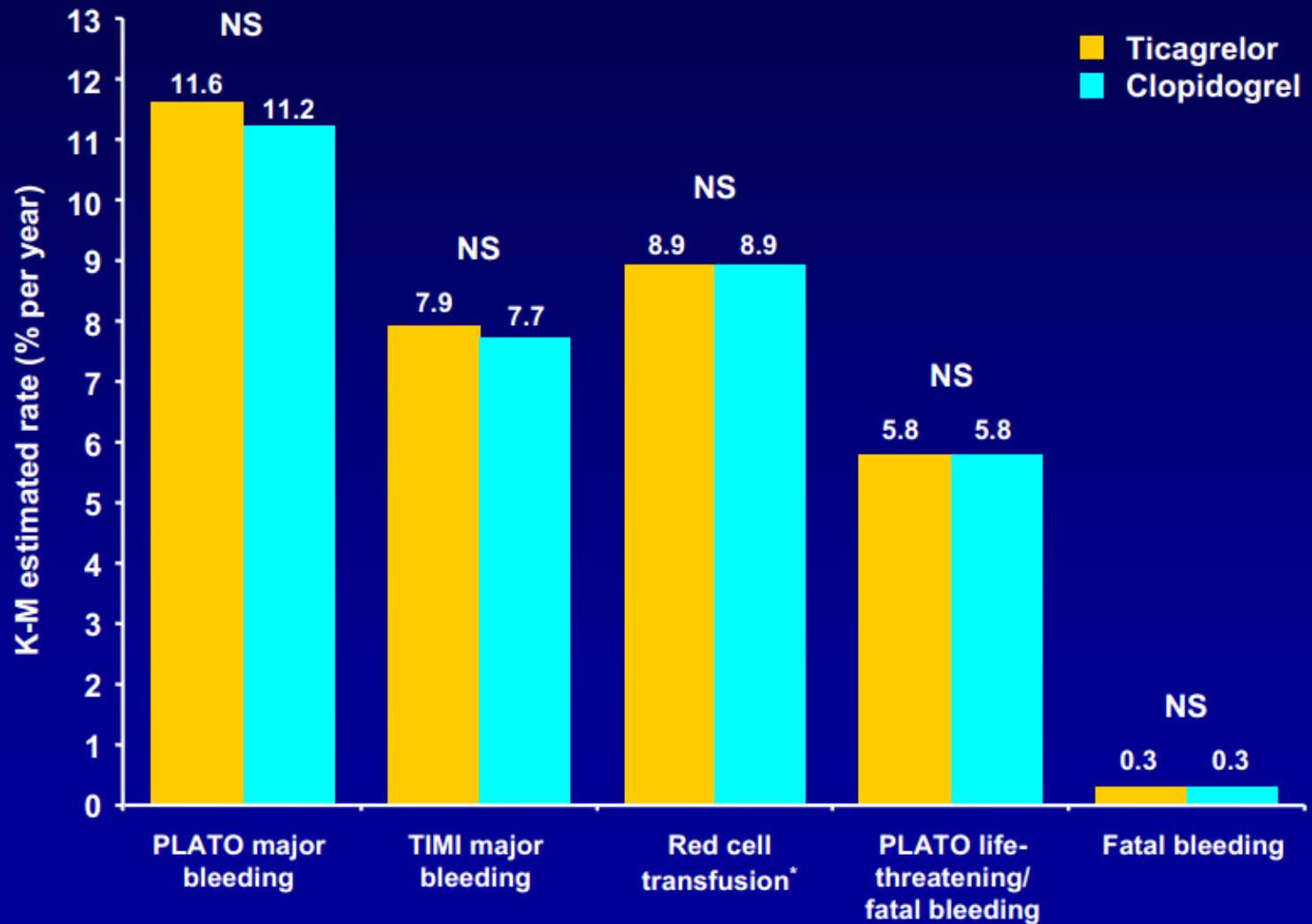
Prasugrel vs. clopidogrel

Bleeding Events - *Safety Cohort* (N=13,457)



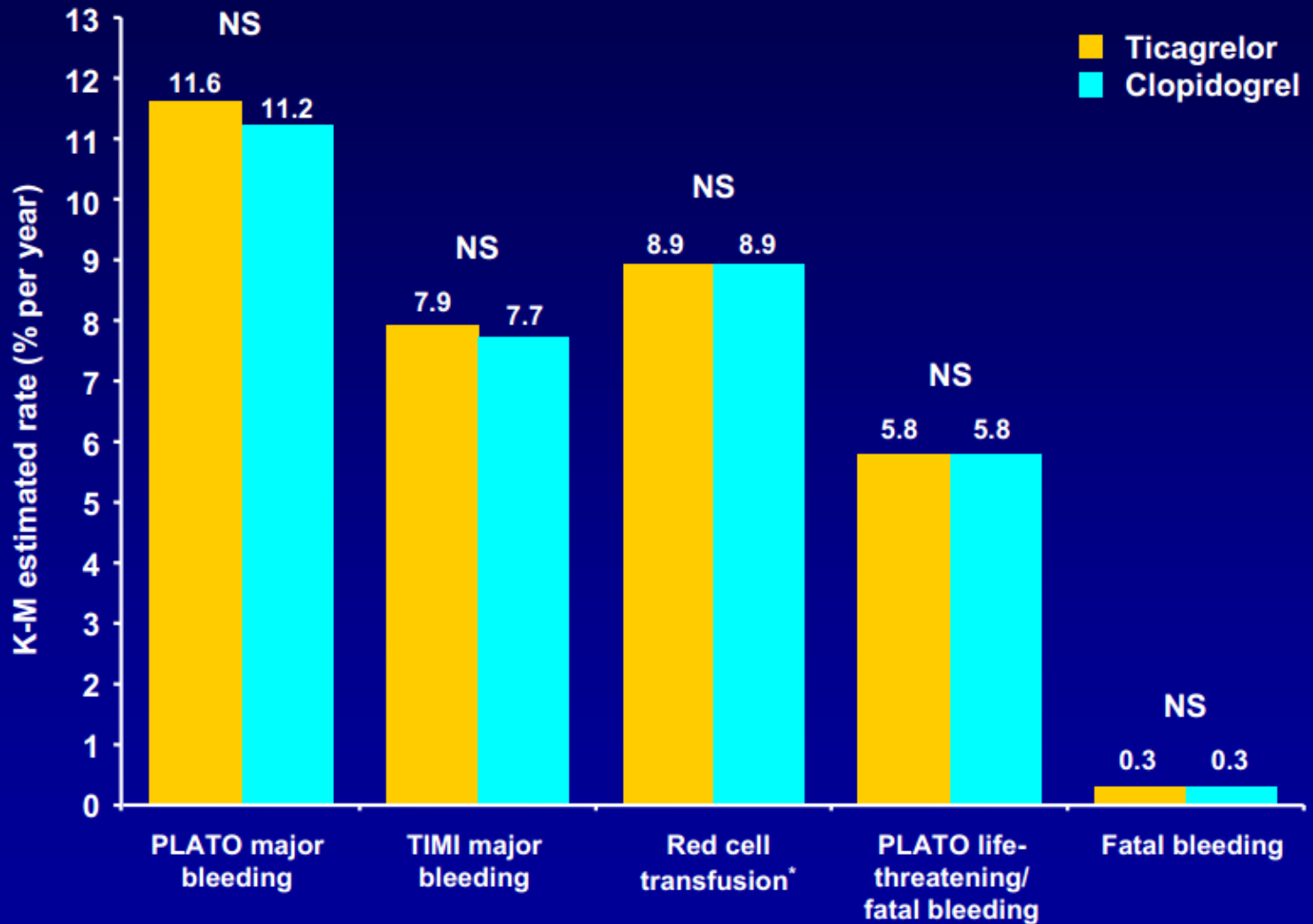
Vérzések előfordulása

Ticagrelor vs. clopidogrel



Vérzések előfordulása

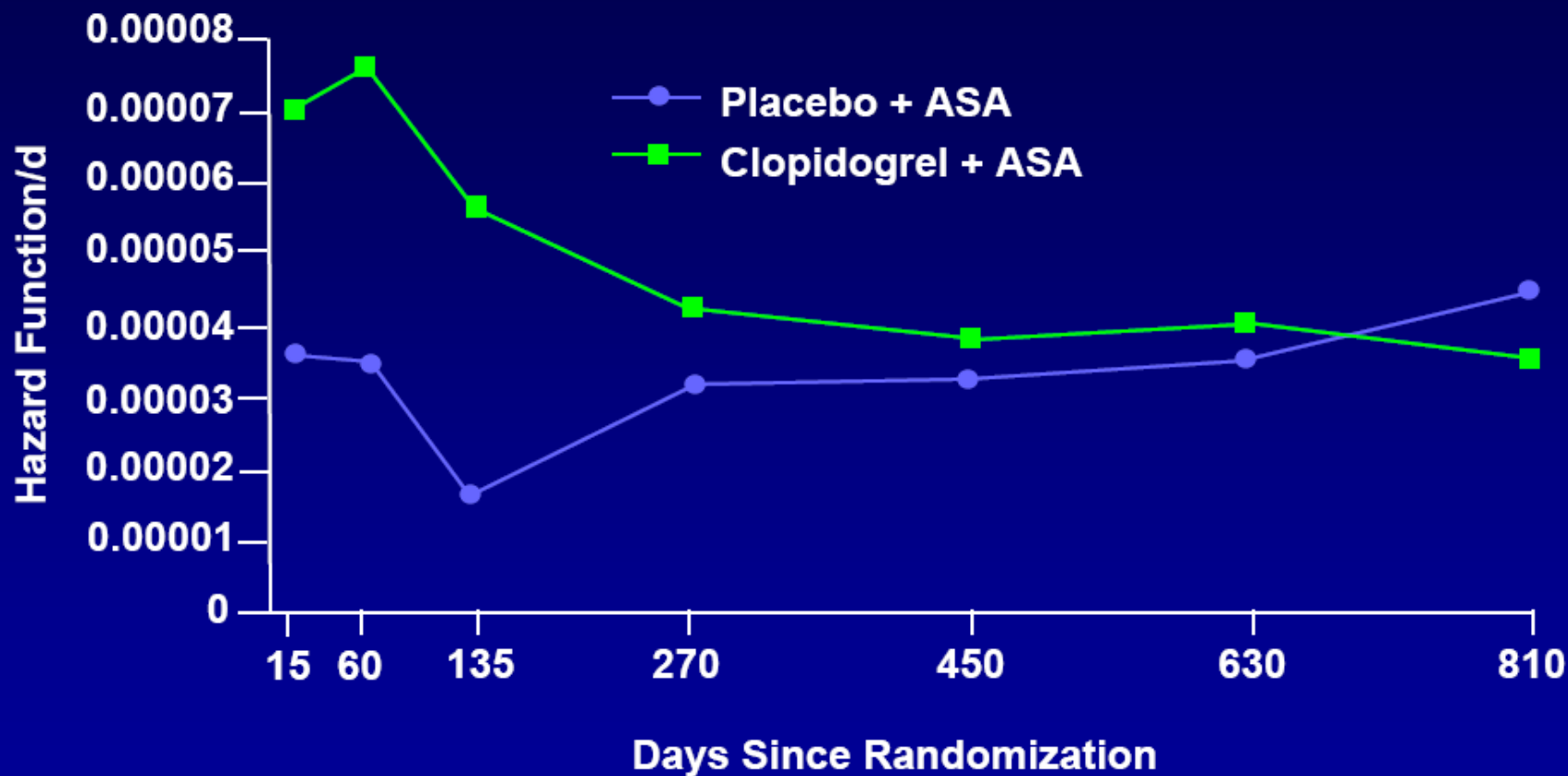
Ticagrelor vs. clopidogrel



GI vérzés előfordulás

Kombinált tct aggregáció-gátlás - idő

Timing of Severe or Moderate Bleeding



Felső GI vérzés kockázatának csökkentése

20.000 kontroll, 2049 UGIB

RR (95% CI)

Among all subjects

PPI	0.80 (0.68–0.94)
H ₂ RA	1.17 (0.92–1.50)
Nitrates	0.98 (0.81–1.19)

Among clopidogrel monotherapy users

PPI	0.18 (0.04–0.79)
H ₂ RA	0.05 (0.004–0.69)
Nitrates	1.66 (0.49–5.63)

Among low-dose ASA monotherapy users

PPI	0.58 (0.42–0.79)
H ₂ RA	1.02 (0.67–1.56)
Nitrates	0.97 (0.76–1.25)

Among dual antiplatelet therapy users

PPI	0.17 (0.04–0.76)
H ₂ RA	0.35 (0.01–12.0)
Nitrates	0.51 (0.15–1.75)

Among oral anticoagulant users

PPI	0.48 (0.22–1.04)
H ₂ RA	0.69 (0.24–2.02)
Nitrates	0.85 (0.46–1.60)

RR (95% CI)

Among NSAID users

PPI	0.51 (0.34–0.78)
H ₂ RA	0.55 (0.31–0.97)
Nitrates	1.03 (0.64–1.66)

Among tNSAID users

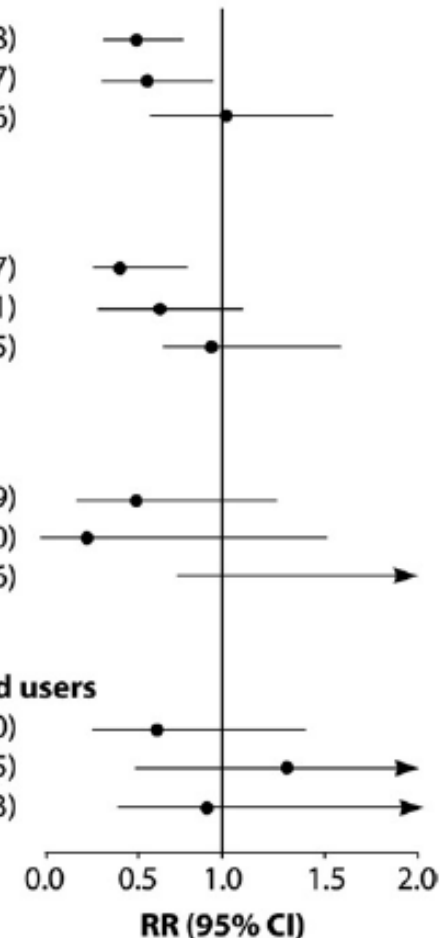
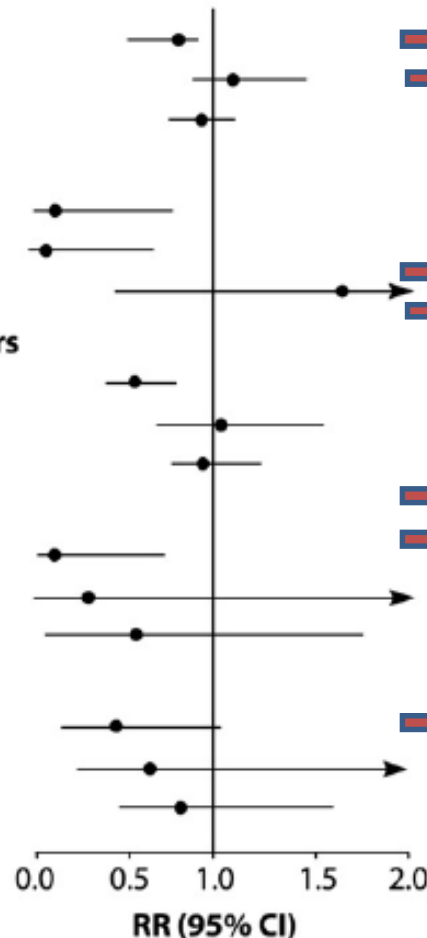
PPI	0.48 (0.30–0.77)
H ₂ RA	0.59 (0.32–1.11)
Nitrates	0.97 (0.57–1.65)

Among coxib users

PPI	0.51 (0.20–1.29)
H ₂ RA	0.34 (0.08–1.50)
Nitrates	2.45 (0.77–7.76)

Among oral corticosteroid users

PPI	0.69 (0.34–1.40)
H ₂ RA	1.35 (0.53–3.45)
Nitrates	0.96 (0.38–2.43)



PPI mellékhatások

PPI	H2RA
Hypochlorhydria következményei:	
hypergastrinaemia v. N-nitroso vegyületek bakteriális képződése miatt karcinoid tumorok, epiteliális tumorok (colon, pancreas) *	
Hp gastritis gyorsult progressziója atrophias gastritisbe / gyomorrákká	
Gyomor fundus mirigy polypok megjelenése (4x**)	
B12 vitamin, vas***, Mg, Ca malabszorpció (csonttörés OR: 1,20**, ***)	
Enterális infekció (candida (OR: 3**), C. difficile colitis (OR: 2,1**), SIBO), közösségben szerzett pneumonia (OR:1,29**), spontán bakteriális peritonitis (cirrhosisban) (OR:4,31**) kockázata	
Étel/gyógyszer allergia (hal fehérje, NSAID), coeliakia*	
Egyéb mellékhatások:	
Korai és késői hyperszenzitivitás, anaphylaxia	Hasmenés, szorulás
Akut intersticiális nefritis (döntően reverzibilis)	Urticaria
Hyponatraemia (SIADH)	Központi idegrendszeri zavarok
Mikroszkópos colitis***	Endokrin zavarok (galactorrhea, gynecomastia, impotencia)
Akut pancreatitis***	
Akut miokardiális infarktus*	Hematológiai zavarok (thrombocytopenia)
Polymyositis, rhabdomyolysis***	
Delírium, demencia és Alzheimer betegség	

PPI interakciók

Gyakorolt hatás:	Interakcióba kerülő fontosabb gyógyszerek (vélt / bizonyított):
Felszívódás csökken	Cefalosporin antibiotikumok, levothyroxin, B ₁₂ vitamin, dipyridamole, dabigatran, prasugrel
Csökkent tabletta oldódás	Ketoconazol, itraconazol, atanazavir, indinavir
Felszívódás fokozódik	Digoxin, nifedipin, furosemid, aszpirin, walfarin, alendronat, clarithromycin
Gyorsabb felszívódás	Teofillin, szalicilátok (<i>enterális bevonat gyorsabb oldása</i>)
Csökkent lebontás	<p>*Cyp 1A2 gátlás: teofillin, cyclobenzaprine, grepafloxacin, propranolol, olanzapin, walfarin, imipramin, mirtazapin</p> <p>Cyp 2C9 gátlás: diclofenac, flurbiprofen, fluvastatin, glimepiride, ibuprofen, losartan, meloxicam, rosuvastatin,</p> <p>Cyp 2C19 gátlás: citalopram, fenitoin, walfarin, diazepam, imipramine, amitriptilin, tolbutamid</p> <p>*CYP 2D6 gátlás: amitriptilin, carvedilol, clozapin, desipramin, fluoxetine, haloperidol, hydrocodone, imipramine, metoprolol, paroxetin, risperidon, tramadol</p> <p>**Cyp 3A4 gátlás: atorvastatin, carbamazepin, citalopram, clarithromycin, corticosteroid-ok, cyclosporin, diltiazem, doxorubicin, erythromycin, felodipin, imiramin, ketoconazol, loratidin, midazolam, montelukast, nifedipin, quentiapin, sertralin, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, tamoxifen, triazolam, verapamil, walfarin, zolpidem</p>
Csökkent aktiválódás	<p>Clopidogrel (Cyp 2C19 gátlás)</p> <p>*Codein, tramadol, tamoxifen (Cyp2D6 gátlás)</p>
Csökkent kiválasztódás	*Metformin, procainamid
Gyakorolt hatás:	Gátló gyógyszer (erősség sorrendjében):
Cyp 1A2 gátlás	Cimetidin
Cyp 2C9 gátlás	Pantoprazol > omeprazol > lansoprazol > rabeprazol > esomeprazol
Cyp 2C19 gátlás	Lansoprazol > omeprazol > esomeprazol > rabeprazol > pantoprazol, cimetidin***
Cyp 2D6 gátlás	Rabeprazol
Cyp 3A4 gátlás	Pantoprazol > omeprazol > esomeprazol > rabeprazol, cimetidin***

Cyp 2C19 izoenzim gátló hatás

Protonpumpa gátlók

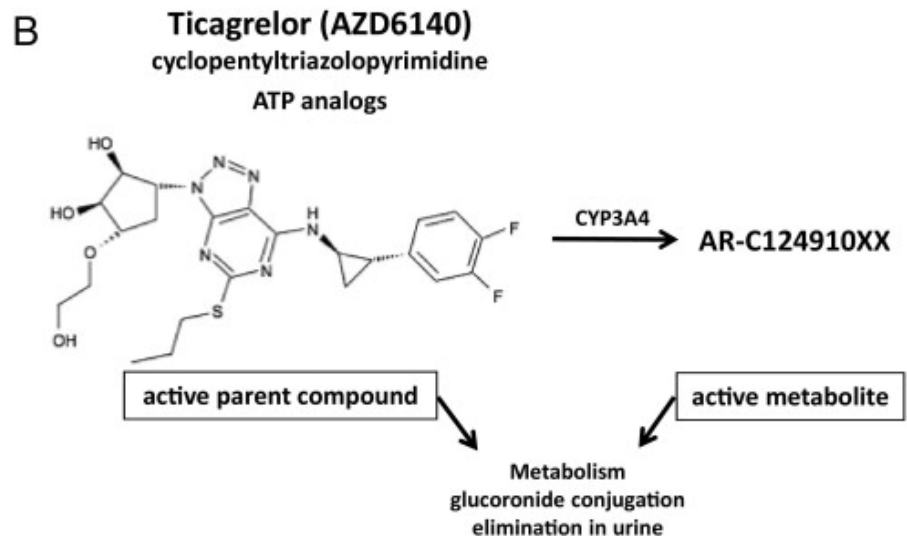
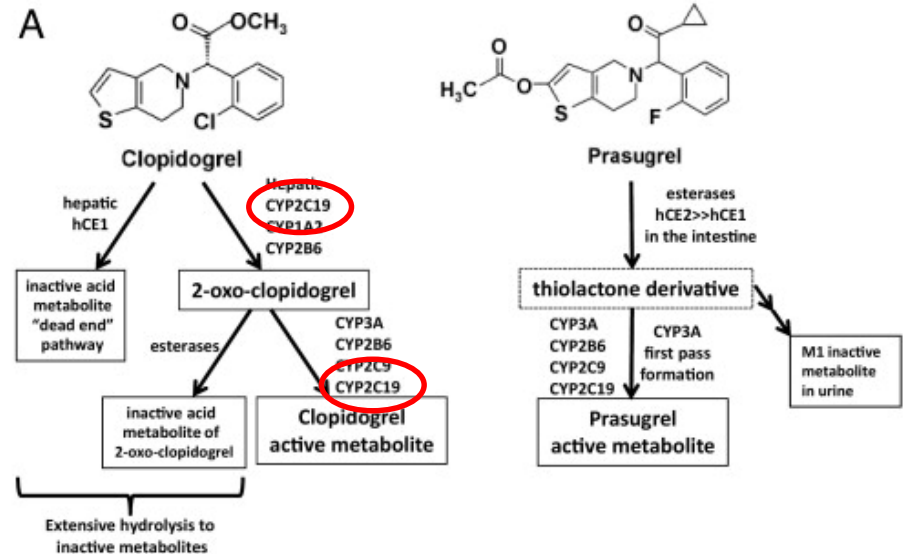
pantoprazol

rabeprazol

omeprazol

esomeprazol

lansoprazol



Clopidogrel + PPI --- Állásfoglalások

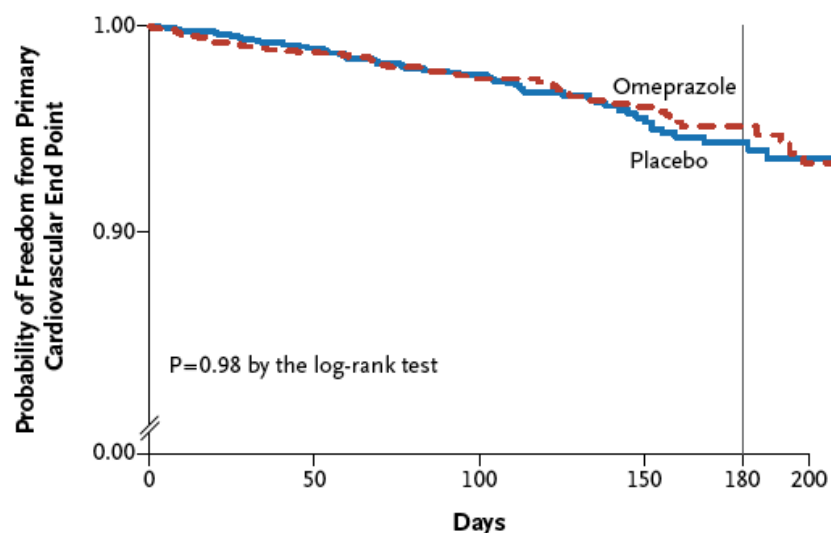
- ◆ EMA állásfoglalás (2010):
 - A clopidogrel aggregáció gátló hatásának csökkenése PPI kezelés alatt nem tekinthető csoport hatásnak
 - A PPI csoportba tartozó vegyületek nem mindegyikénél jelentkezik
 - Kerülendő kombinációk:
 - clopidogrel + omeprazol, + esomeprazol (+ lansoprazol)
 - CYP2C19 metabolizációt nem érintő „biztonságos” PPI:
 - pantoprazol, rabeprazol
- ◆ FDA állásfoglalás (2010):
 - Clopidogrel kezelés során a CYP2C19 enzimet gátló gyógyszerek (pl. omeprazol) alkalmazása kerülendő
- ◆ ACCF/ACG/AHA - Expert Consensus állásfoglalás (2010):
 - Eddigi vizsgálatok alapján az összefüggés nem konzisztens, de klinikai jelentőségű interakció nem zárható ki (különösen gyengén metabolizálók)

ORIGINAL ARTICLE

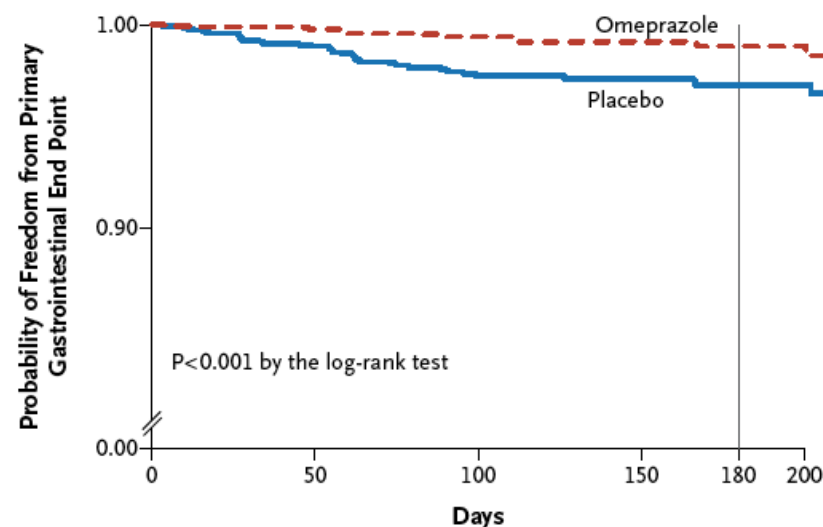
Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease

Cardiovascularis

Gastrointestinalis



No. at Risk						
Placebo	1885	1449	945	515	250	218
Omeprazole	1876	1488	966	537	242	205

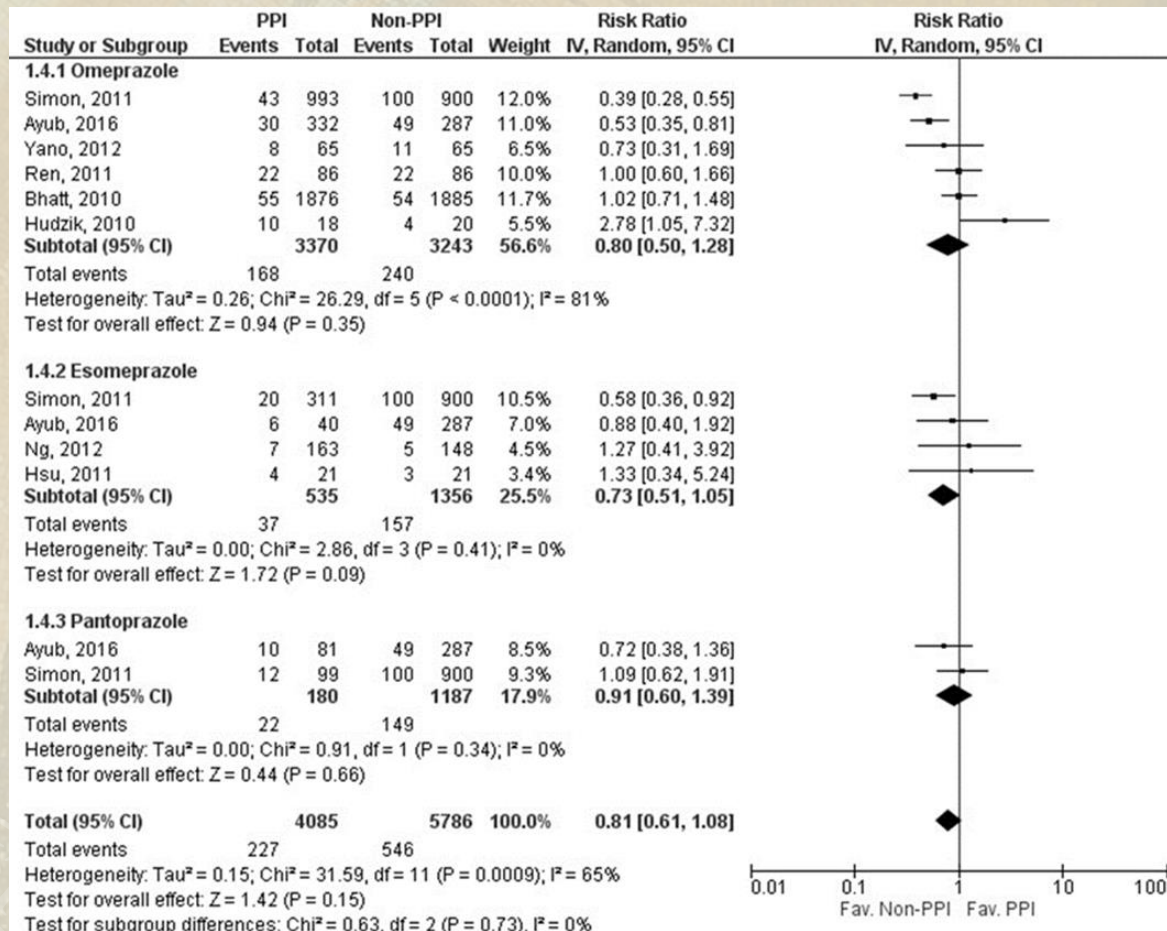


No. at Risk						
Placebo	1885	1455	951	523	260	231
Omeprazole	1876	1500	987	553	250	215

Aggregáció gátló kezelés esetén az omeprazol csökkentette a GI eseményeket, de nem növelte a CV eseményeket

Kardiovaszkuláris rizikó

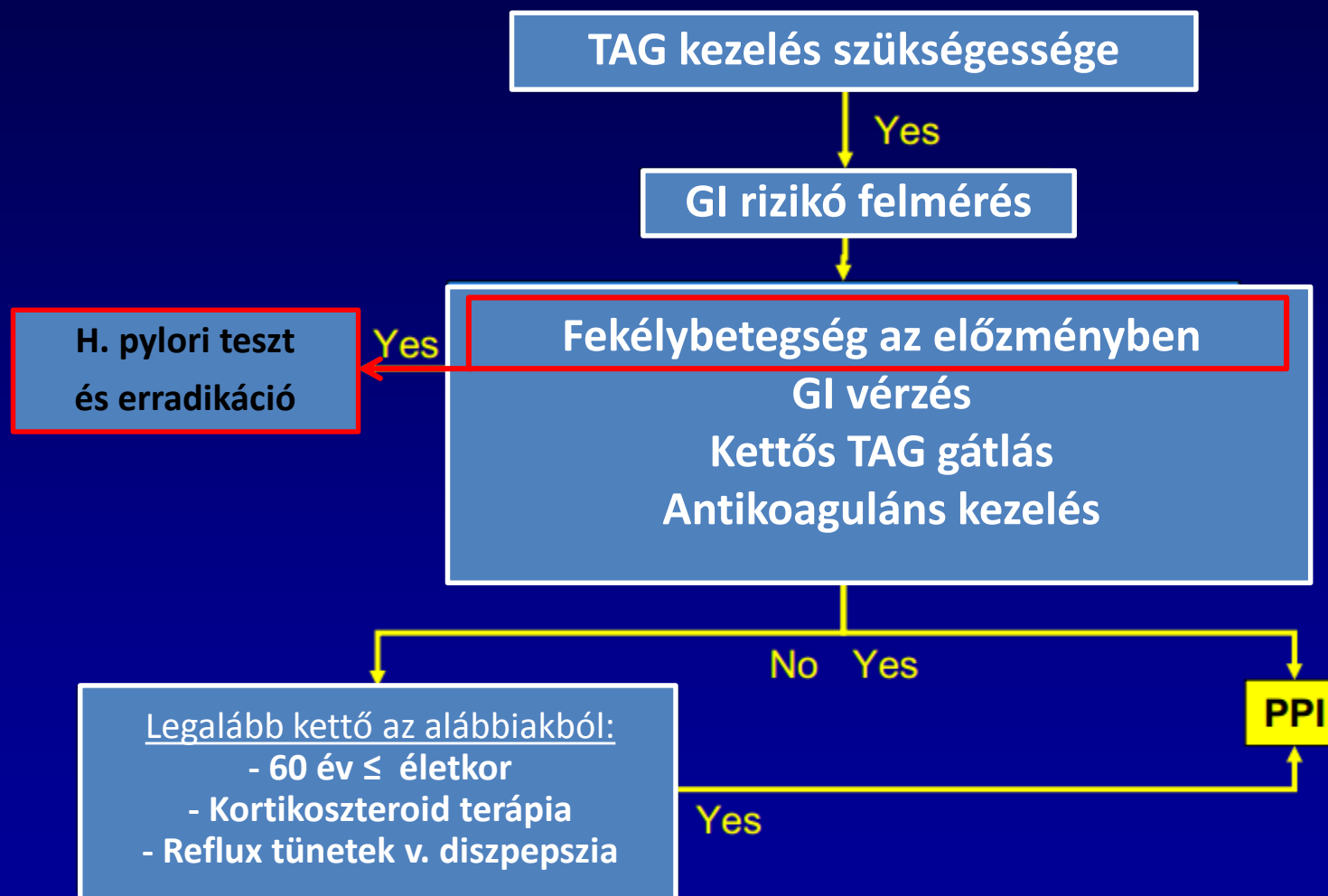
Clopidogrel + PPI --saját metaanalysis

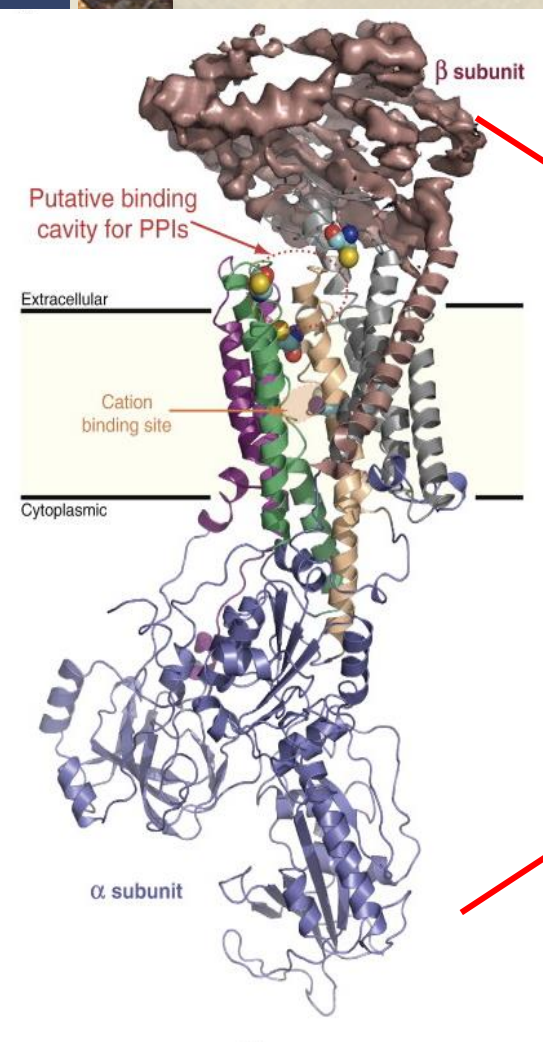


MACCE alakulása

NINCS KÜLÖNBSÉG A PPI-OK KÖZÖTT
(MACE, a kardiovaszkuláris halálozásban és miokardiális infarktus rizikójában)

Kinek szükséges profilaxis TAG kezelés mellett?





Köszönöm a figyelmet !